



IGNORANTIA NOCET

Gilenya[®] (fingolimod) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
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:
Novartis Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 7 września 2015

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

Analiza kliniczna została zaktualizowana 4 września 2015 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.700.2.2015.5.DD. Pierwotnie analiza została zakończona 1 kwietnia 2015 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
<p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola wyników; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
<p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Opis wytycznych i rekomendacji; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Opis ograniczeń, dyskusji i wniosków końcowych.
<p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opis wytycznych i rekomendacji; ⊗ Przedstawienie wyboru komparatorów; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ 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 Novartis Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
1. Streszczenie.....	11
2. Cel analizy.....	16
3. Problem zdrowotny – stwardnienie rozsiane	19
3.1. Populacja docelowa	19
3.2. Definicja	19
3.3. Klasyfikacja	20
3.4. Epidemiologia	21
3.5. Etiologia i patogeneza	22
3.6. Czynniki ryzyka	23
3.7. Objawy.....	23
3.7.1. Skale oceny nasilenia objawów choroby	24
3.8. Rozpoznanie	29
3.8.1. Kryteria rozpoznania	30
3.9. Rokowanie i czynniki rokownicze	32
3.10. Leczenie	33
3.10.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RES RRMS	34
3.10.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii RES RRMS	38
3.10.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RES RRMS	48

3.10.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii RES RRMS	51
4. Interwencja – fingolimod.....	52
4.1. Działanie leku.....	53
4.2. Zarejestrowane wskazanie	53
4.3. Dawkowanie i sposób podawania	54
5. Przedstawienie i uzasadnienie wyboru komparatorów do analizy klinicznej.....	55
5.1. Komparator – natalizumab	57
5.1.1. Działanie leku.....	58
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie	59
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	59
6. Analiza systemu refundacji	61
6.1. Sposób finansowania fingolimodu	61
6.2. Sposób finansowania natalizumabu	62
7. Przegląd systematyczny	64
7.1. Źródła danych	64
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	64
7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	65
7.3.1. Strategia wyszukiwania	65
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	66
7.3.3. Badania włączone	67
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	69

7.4.1. Strategia wyszukiwania	69
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	70
7.4.3. Badania włączone	73
7.5. III etap przeglądu	78
7.5.1. Strategia wyszukiwania	78
7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	79
7.5.3. Badania włączone	82
7.6. Ocena jakości badań.....	85
7.7. Analiza statystyczna.....	85
7.8. Włączone badania pierwotne	88
7.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	88
7.8.2. Punkty końcowe	91
7.8.3. Ocena homogeniczności	93
7.9. Ocena skuteczności FIN na podstawie porównania pośredniego z NAT w populacji RES RRMS	94
7.9.1. Roczna częstość rzutów.....	94
7.9.2. Utrwalona progresja stwardnienia rozsianego	96
7.9.3. Zmiany w obrazie MRI.....	100
7.10. Podsumowanie oceny skuteczności	104
7.11. Ocena bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RRMS – I linia leczenia	107
7.11.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	107
7.11.2. Zdarzenia niepożądane	109

7.12. Ocena bezpieczeństwa FIN vs PLC w populacji RRMS – I i II linia leczenia.....	112
7.12.1. Zgon.....	112
7.12.2. Działania niepożądane	112
7.12.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	113
7.12.4. Zdarzenia niepożądane.....	124
7.13. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa fingolimodu	135
7.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	143
7.14.1. PSUR dla produktu Gilenya [®]	144
7.14.2. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL dla fingolimodu i natalizumabu	145
7.14.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA	168
7.14.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez URPLWMIPB.....	177
7.14.5. Zalecenia przedstawione w dokumentach wydanych przez PRAC i CHMP ...	182
7.14.6. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa	183
8. Ograniczenia.....	184
9. Podsumowanie i wnioski końcowe	187
10. Dyskusja	189
11. Załączniki	192
11.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	192
11.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	194
11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	196

11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	198
11.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	199
11.5.1. FIN vs PLC.....	199
11.5.2. NAT vs PLC	203
11.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	206
11.7. Skale oceny jakości badań.....	215
12. Spis tabel	217
13. Spis rysunków	223
14. Bibliografia.....	224

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
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
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego
CED	ang. <i>Committee to Evaluate Drugs</i> – komitet tworzący rekomendacje medyczne w prowincji Ontario
CEEMSEG	ang. <i>Central and East European MS Expert Group</i> – Grupa ekspertów tworząca wytyczne dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego w Europie Środkowej i Wschodniej
Cem-Cat	hiszp. <i>Centre d'esclerosi multiple de Catalunya</i> – katalońskie wytyczne dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHMP	ang. <i>Committee for medicinal products for human use</i> – Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DLCO	ang. <i>diffusion capacity for carbon monoxide</i> – zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EDMUS	ang. <i>European Database for Multiple Sclerosis</i> – Europejska Baza Danych dla Stwardnienia Rozsianego
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV ₁	ang. <i>forced expiratory volume</i> – pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa
FIN	fingolimod
Gd	gadolin
GGN	górną granicą normy
GGT	gamma-glutamylotransferaza

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
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IFN	interferon
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G
IMDH	ang. <i>Isle of Man Department of Health</i> – brytyjski departament zdrowia
IRIS	ang. <i>immune reconstitution inflammatory syndrome</i> – zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
IS	istotny statystycznie
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> – wirus Johna Cunninghama
kw	ang. <i>key word</i> – słowa kluczowe
MAGNIMS	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis</i> – europejska wielośrodkowa sieć jednostek badawczych zajmująca się obrazowaniem rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The 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
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MS	ang. <i>multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozsiane
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego
MSS	ang. <i>Multiple Sclerosis Society</i> – Brytyjskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAT	natalizumab
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NHS HMMC	ang. <i>National Health Service Hertfordshire Medicines Management Committee</i> – komitet tworzący rekomendacje medyczne w ramach Brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
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
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PML	ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PPMS	ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> – pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRES	ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRMS	ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i> – postępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RES	ang. <i>rapidly evolving severe</i> – ciężka, szybko rozwijająca się postać choroby
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego
S1P	fosforan sfingozyiny 1
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
UC	układ czynnościowy
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USMCPPP	ang. <i>U.S. Managed Care Pharmacists and Physicians Panel</i> – amerykański panel ekspertów tworzący wytyczne opieki nad chorym dla lekarzy i farmaceutów
VCAM1	ang. <i>vascular cell adhesion protein 1</i> – cząsteczka adhezji międzykomórkowej naczyń 1
WPW	wzrokowe potencjały wywołane
CS-1	ang. <i>connecting segment</i> – segment łączący 1
MadCAM-1	ang. <i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i> – cząsteczka adhezyjna błon śluzowych

1. 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 Gilenya® (fingolimod) stosowanego w leczeniu szybko rozwijającej się, ciężkiej, ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego¹, 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 szybko rozwijającej się, ciężkiej, ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla fingolimodu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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 KOMPARATORÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Obecnie w Polsce jedyną opcją terapeutyczną refundowaną w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego jest natalizumab (dostępny w ramach *Programu lekowego leczenia natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)* [33]). W związku z powyższym komparatorem dla fingolimodu w analizowanej populacji docelowej jest natalizumab.

¹ RES RRMS, ang. *rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis* – ciężka, szybko rozwijająca się ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego

W ramach I etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych, metaanaliz) spełniających kryteria włączenia do analizy, dlatego zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu wyszukiwania badań pierwotnych.

W ramach II etapu analizy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących fingolimod z natalizumabem w populacji docelowej, w związku z czym zdecydowano o konieczności wykonania porównania pośredniego.

Do analizy włączono randomizowane badanie *FREEDOMS* porównujące fingolimod z placebo, do którego w bazach głównych odnaleziono 8 publikacji (*Francis 2014, Kappos 2014, Kremenchutzky 2014, Devonshire 2012, Radue 2012, Kappos 2010* oraz abstrakty konferencyjne *Havrdova 2011²* i *Radue 2012a*). Ponadto od Zamawiającego otrzymano uzupełniające dane (*Materiały od Zamawiającego*). W ramach przeglądu referencji włączono jedną dodatkową publikację, tj. publikację wydaną przez EMA³ w 2011 roku.

W ramach III etapu przeglądu włączono randomizowane badanie *AFFIRM* porównujące natalizumab z placebo, dla którego w bazach głównych zidentyfikowano 8 publikacji (*Kappos 2013, Phillips 2011, Havrdova 2009, Hutchinson 2009, Rudick 2009, Miller 2007, Polman 2006, Soon 2006*). W ramach przeglądu referencji włączono jedną dodatkową publikację, tj. dokument wydany w 2012 roku przez AOTMiT, z którego wykorzystano upublicznione dane.

W ramach analizy skuteczności wykonano porównanie pośrednie fingolimodu i natalizumabu w populacji chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. Homogeniczność badań *FREEDOMS* oraz *AFFIRM* została oceniona jako wysoka, ponieważ oba badania były randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, a sposób definiowania populacji docelowej ocenianej w ramach analizy skuteczności był zbieżny w obu badaniach.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa, nie były dostępne dane umożliwiające wykonanie porównania pośredniego w populacji docelowej. W związku z powyższym w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono poglądowe wyniki mające na celu określenie profilu bezpieczeństwa fingolimodu względem placebo w populacji ogólnej obejmującej chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego (dane z badania *FREEDOMS*

² abstrakt konferencyjny i poster

³ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

wykorzystanego w ocenie skuteczności, w którym część chorych stanowili ci z szybko rozwijającą się postacią choroby).

Dodatkowo w analizie uwzględniono dane odnośnie kluczowych zagrożeń związanych ze stosowaniem fingolimodu i natalizumabu na podstawie danych z *Charakterystyk Produktów Leczniczych* oraz komunikatów o bezpieczeństwie skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

Ocena skuteczności – fingolimod vs natalizumab (populacja RES RRMS)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między fingolimodem a natalizumabem w odniesieniu do rocznej częstości rzutów oraz skumulowanego 2-letniego prawdopodobieństwa utrwalonej przez 12 tygodni progresji stwardnienia rozsianego. Brak znamienych statystycznie różnic odnotowano również w przypadku liczby chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją stwardnienia rozsianego oraz liczby zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem, a także liczby nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych.

Ocena bezpieczeństwa – fingolimod vs placebo (populacja RRMS ogółem)

I linia leczenia oraz I i II linia

Zarówno w grupie leczonej fingolimodem, jak i w grupie otrzymującej placebo ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem i zdarzenia niepożądane ogółem występowały ze zbliżoną częstością.

W I linii leczenia znamienne statystycznie częściej w grupie stosującej fingolimod niż w grupie stosującej placebo występowały jedynie migrena, biegunka, ból pleców, zwiększona aktywność ALAT⁴ oraz zwiększona aktywność GGT⁵.

W I i II linii leczenia (wyniki łączne) istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej fingolimodem w porównaniu z grupą, której podawano placebo wystąpiły następujące zdarzenia: zakażenie dolnych dróg oddechowych lub płuc, zapalenie oskrzeli, limfopenia, leukopenia, biegunka, ból pleców, wzrost ciśnienia rozkurczowego ≥ 100 mm Hg, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby, wzrost aktywności ALAT

⁴ aminotrasferaza alaninowa

⁵ gamma-glutamylotransferaza

ogółem oraz $\geq 3 \times \text{GGN}^6$, wzrost aktywności GGT oraz enzymów wątrobowych. Znamienne statystycznie częściej w grupie leczonej fingolimodem zaobserwowano także niższą średnią liczbę białych krwinek, limfocytów, neutrofilów oraz zwiększoną średnią aktywność ALAT w 24. miesiącu okresu obserwacji. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano w przypadku zdarzeń szczególnego zainteresowania takich jak bradykardia, bradyarytmia, bradykardia zatokowa oraz blok przedsionkowo-komorowy.

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2011* w I i w II linii leczenia istotnie klinicznie częściej w grupie leczonej fingolimodem niż w grupie otrzymującej placebo wystąpił ból głowy, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, ból pleców, biegunka, zapalenie oskrzeli, zawroty głowy, zapalenie zatok, duszność oraz nadciśnienie. Nie odnotowano natomiast istotnego klinicznie wpływu kontynuacji leczenia fingolimodem na rytm zatokowy oraz przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Dodatkowa analiza skuteczności – fingolimod i natalizumab

Po przyjęciu pierwszej dawki fingolimodu istnieje ryzyko rozwoju bradyarytmii i bloku przedsionkowo-komorowego. Fingolimod może także zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń oraz zespołu fagocytarnego. Do innych zagrożeń zalicza się obrzęk płamki, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, nadwrażliwość oraz toksyczny wpływ na płodność. Należy jednak założyć, że stosunek korzyści do ryzyka leczenia fingolimodem jest korzystny, ponieważ jego skuteczność przewyższa dobrze rozpoznane, samoistnie ustępujące i/lub poddające się leczeniu główne zagrożenia wynikające z mechanizmu działania leku. Dodatkowo w czasie długotrwałego stosowania fingolimodu nie odnotowano żadnych nowych zagrożeń. W najnowszych dokumentach podano także informację o wystąpieniu jednego przypadku PML u chorego leczonego fingolimodem, który wcześniej nie był leczony natalizumabem.

Wśród głównych zagrożeń związanych ze stosowaniem natalizumabu wymienia się zwiększone ryzyko rozwoju PML⁷, będącej jednym z najpoważniejszych zagrożeń wynikających z leczenia natalizumabem. PML może prowadzić do trwałego kalectwa a nawet

⁶ górna granica normy

⁷ ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy* – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa

zgonu. Do innych zagrożeń zalicza się m.in. zespół IRIS⁸, zakażenia, nadwrażliwość, immunogenność, hepatotoksyczność, reakcje na infuzję, wpływ na wyniki badań laboratoryjnych, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu. Oceniając potencjalne korzyści wynikające z rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia natalizumabem, należy mieć na uwadze ryzyko wystąpienia PML.

WNIOSKI

Analiza skuteczności fingolimodu w porównaniu z natalizumabem nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla z żadnego z punktów końcowych. Brak różnic wskazuje na zbliżoną skuteczność obu leków.

Z uwagi na brak znamienych statystycznie różnic między grupami nie jest możliwa ocena siły interwencji fingolimodu. Ze względu na brak różnic w odniesieniu do skuteczności fingolimodu i natalizumabu, ocenia się, że leki mają zbliżoną, udowodnioną skuteczność, a zatem wnioski dla obu leków będą zbliżone. Nie odnaleziono także danych umożliwiających określenie istotności klinicznej wyników dla analizowanych punktów końcowych.

Profil bezpieczeństwa fingolimodu należy uznać za korzystny, natomiast w przypadku natalizumabu należy przede wszystkim brać pod uwagę ryzyko wystąpienia PML, która może spowodować kalectwo lub zgon.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie fingolimodu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę w terapii RES RRMS. Ponadto, fingolimod stanowi nie tylko alternatywę dla natalizumabu, ale i jedyną opcję leczenia dla chorych na RES RRMS, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV⁹, będącą przeciwwskazaniem do leczenia natalizumabem. Ponadto droga podania fingolimodu jest bardziej komfortowa dla chorego niż droga podania natalizumabu. Istotną kwestią jest także fakt, że fingolimod wymaga mniejszego nakładu pracy niż natalizumab (dogodniejsza forma podania) oraz mniejszego nakładu finansowego (np. brak konieczności wykonania testu na obecność przeciwciał anti-JCV przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem).

⁸ ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome* – zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

⁹ ang. *John Cunningham virus* – wirus Johna Cunninghama

2. Cel analizy

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*), celem analizy klinicznej dla leku Gilenya® (fingolimod) stosowanego w leczeniu szybko rozwijającej się, ciężkiej, ustępująco-nawracającej postaci 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.

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

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;

-
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 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 fingolimodu (FIN), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gilenya®*, stanowią chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu (Gd) w obrazach MRI¹⁰ mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI [10].

3.2. Definicja

Stwardnienie rozsiane (MS, ang. *multiple sclerosis*) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną, której etiologia nie została w pełni poznana [49]. W klasyfikacji ICD-10¹¹ choroba ta jest oznaczana kodem G.35.

Przebieg stwardnienia rozsianego jest zróżnicowany. Postępuje on stosunkowo łagodnie u około 25% chorych [48].

Rzut choroby definiowany jest jako 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. Często jednak poprawa jest tylko częściowa, a konsekwencją rzutu pozostaje pewien ubytek neurologiczny. Najczęściej kolejne rzuty prowadzą do narastania niesprawności chorych na MS [49].

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 – około 75% przypadków) lub kilku objawów jednocześnie (wielogniskowy – około 25% przypadków) [49].

¹⁰ ang. *magnetic resonance imaging* – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

¹¹ ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

3.3. Klasyfikacja

Wyróżnia się cztery podstawowe postacie MS:

- ⊗ rzutowo-remisyjna (określana także jako: nawracająco-zwalniająca, remitująco-zwalniająca, nawracająco-ustępująca, rzutowo-zwalniająca, rzutowo-ustępująca);
- ⊗ wtórnice postępująca;
- ⊗ pierwotnie postępująca;
- ⊗ postępująco-nawracająca (inaczej: postępująca z nakładającymi się rzutami) [25, 28].

Przebieg **ustępująco-nawracający** (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) występuje najczęściej i 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 [28].

W przypadku postaci **pierwotnie postępującej** (PPMS, ang. *primary progressive multiple sclerosis*), objawy neurologiczne narastają w sposób ciągły. Występuje ona wśród około 20% chorych, najczęściej wśród tych, u których MS rozpoznano w starszym wieku [28].

U 65% chorych na postać RRMS w czasie 15 lat od rozpoznania MS rozwija się w postać **wtórnice postępująca** (SPMS, ang. *secondary progressive multiple sclerosis*) [31]. Charakteryzuje się ona 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. Zaostrzenia te mogą ustąpić całkowicie lub jedynie częściowo [49].

Ciężka, szybko rozwijająca się postać (RES, ang. *rapidly evolving severe*) **RRMS** charakteryzuje się wystąpieniem 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w czasie jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczącym zwiększeniu liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI [10].

3.4. Epidemiologia

Pierwsze objawy choroby występują zazwyczaj między 20. a 40 r.ż. Rzadko pojawiają się przed 15 r.ż. [8, 52], w związku z tym można wnioskować, że dane dla liczby chorych na MS dotyczą w głównej mierze dorosłych.

W Polsce nie jest prowadzony oficjalny krajowy rejestr chorych na MS. Dane dla chorobowości i zachorowalności na MS w różnych krajach Europy można jednak odnaleźć w raporcie Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF, ang. *Multiple Sclerosis International Federation*) [46]. Zgodnie z tymi danymi w 2013 roku w Polsce chorowało na MS 60 000 osób.

Potwierdzają to dane pochodzące z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym, opracowanym przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia (MZ) na lata 2006-2008 [30], w którym podano, że chorobowość na MS w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Uwzględniając aktualną liczbę mieszkańców Polski – około 38,5 mln [40], można założyć, że zgodnie z tym dokumentem chorobowość w Polsce wynosi 57 750¹² chorych.

Według publikacji prof. Losego, biorąc pod uwagę wszystkie określone do tej pory w Polsce współczynniki chorobowości opublikowane po roku 1980 (tj. 45-91/100 00¹³), można przyjąć, że w Polsce liczba chorych na MS wynosi od 17 325 do 35 035 [47].

Z kolei według danych *Charles River Associates* podano, że w 2013 w Polsce było 45 000 chorych na MS [12]. Według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego (PTSR) w Polsce chorobowość na MS w 2011 roku wynosiła natomiast około 38 050 chorych [37].

Zgodnie z danymi przedstawionymi powyżej chorobowość na MS w Polsce zawiera się w przedziale od 17 325 do 60 000 chorych zależnie od przyjętego źródła. Należy jednak zaznaczyć, że bardziej prawdopodobnym przedziałem wydaje się 17 325-40 000 chorych ze względu na fakt, że wykorzystano dedykowane polskim warunkom dane epidemiologiczne.

¹² 150 chorych na 100 tys. mieszkańców zostało przeliczone na aktualną liczbę chorych w Polsce przez pomnożenie 150 przez 38,5 mln, a następnie podzielenie przez 100 tys.

¹³ 45-91 chorych na 100 tys. mieszkańców zostało przeliczone na aktualną liczbę chorych w Polsce przez pomnożenie 45-91 przez 38,5 mln, a następnie podzielenie przez 100 tys.

[REDACTED] ¹⁴ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] ¹⁵ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] ¹⁶ .

3.5. Etiologia i patogeneza

Istotę stwardnienia rozsianego stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego. Etiologia MS nie została dokładnie poznana, większość danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną [48].

Przyczynami rozwoju MS są prawdopodobnie zakażenia wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej, prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów mających wpływ na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego [7].

W wyzwalaniu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej mają znaczenie geny wrażliwości i odporności na MS powiązane z genami głównego układu zgodności tkankowej [7].

Przy udziale limfocytów T (CD4+ potem CD8+, ang. *cluster of differentiation* – antygen różnicowania komórkowego), a także limfocytów B oraz makrofagów i immunoglobulin w obrębie istoty białej ośrodkowego układu nerwowego (OUN) rozwija się proces zapalno-demielinizacyjny, prowadzący m.in. do uszkodzenia osłonki mielinowej i oligodendrogleju włókienkowego oraz utraty aksonów. Uszkodzenia występują w postaci ognisk rozrzuconych różnorodnie w OUN i doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych [7].

¹⁴ Roczna zapadalność na MS w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób według danych podanych w rekomendacji AOTMiT z 2014 dla octanu glatirameru, zatem średnia roczna zapadalność jest zbliżona do wartości podanych przez MSIF

¹⁵ 2,16 chorych na 100 tys. mieszkańców został przeliczone na aktualną liczbę nowych zachorowań w Polsce przez pomnożenie 2,16 przez 38,5 mln, a następnie podzielenie przez 100 tys.

¹⁶ 832 pomnożono przez 0,05

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

3.6. Czynniki ryzyka

Na rozwój stwardnienia rozсіяnego wpływają powiązane ze sobą czynniki genetyczne, immunopatologiczne i środowiskowe [34].

Pierwsze objawy MS występują zazwyczaj między 20. a 40. rokiem życia [23].

Częstość występowania tej choroby jest związana z rejonem występowania. Wzrasta ona wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej, a obniża się przy zbliżaniu do równika [34]. Przedstawiciele rasy kaukaskiej są najbardziej narażeni na rozwój MS, natomiast najmniejsze ryzyko wystąpienia objawów choroby notuje się u mieszkańców Japonii i przedstawicieli rasy czarnej [34]. Największą liczbę przypadków choroby obserwuje się w strefach klimatu chłodnego, umiarkowanego, morskiego i przejściowego. Wykazano związek występowania stwardnienia rozсіяnego z niską temperaturą i wysoką wilgotnością zimą. Rozważa się związek warunków klimatycznych z podatnością na zakażenia i ich wpływem na system odpornościowy. Ponadto wykazano związek wyższego ryzyka zachorowania ze zmniejszonym nasłonecznieniem [34].

Stwardnienie rozсіяne znacznie częściej dotyka kobiet niż mężczyzn. Z analiz MSIF z 2008 roku wynika, iż częstość występowania MS wśród kobiet jest około 2 razy większa niż wśród mężczyzn [46].

3.7. Objawy

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

Do najczęściej wymienianych przez PTSR objawów MS należą:

- ⊕ męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia;
- ⊕ zaburzenia wzroku (m.in. widzenie niewyraźne lub podwójne, oczopląs, ból przy poruszaniu gałką oczną);
- ⊕ zaburzenia koordynacji ruchowej (drżenie kończyn, utrata równowagi, niedowład, zawroty głowy, uczucie osłabienia mięśni);

- ⊗ zaburzenia napięcia mięśniowego (spastyczność, czyli wzmożone napięcie i sztywność mięśni);
- ⊗ upośledzenie odbioru bodźców (mrowienie, drętwienie, nerwoból mięśnia trójdzielnego, ból mięśni);
- ⊗ zaburzenia mowy (mowa skandowana lub bełkotliwa, spowolnienie mowy, trudności z połykaniem);
- ⊗ zaburzenia pracy jelit i pęcherza moczowego (zaparcia, wzmożone wypróżnianie się, uczucie niepełnego wypróżnienia);
- ⊗ zaburzenia emocjonalne (upośledzenie pamięci krótkotrwałej i zdolności koncentracji, obniżenie nastroju);
- ⊗ inne (nadwrażliwość na ciepło, impotencja, zmniejszenie wrażliwości na dotyk) [37].

Często obserwowanym objawem towarzyszącym MS jest także ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, objawiające się ubytkiem w centralnej części pola widzenia po jednej stronie, zaburzeniem percepcji kolorów, pogorszeniem ostrości widzenia oraz bólem gałki ocznej nasilającym się w czasie odwodzenia. Wymienione objawy mogą utrzymywać się od kilku godzin do kilku dni, a u większości chorych ustępują w ciągu 2-3 miesięcy. Uszkodzenie nerwu wzroku w niektórych przypadkach jest nieodwracalne i powoduje ślepotę [49].

W obrazie rezonansu magnetycznego – T1 lub T2-zależnym – obserwuje się także zmiany ogniskowe oraz postępujące zmniejszenie objętości mózgu i rdzenia kręgowego. Wyniki badań wskazują, że stopień zaniku tkanki mózgowej 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 tkanki mózgowej u chorych na MS są złożone i obejmują uszkodzenie i utratę aksonów, znaczne uszkodzenie mieliny lub zwyrodnienie typu Wallera [45].

3.7.1. Skale oceny nasilenia objawów choroby

Rozszerzona skala niewydolności ruchowej EDSS jest skalą najszerzej rozpowszechnioną i rutynowo stosowaną do oceny niesprawności i postępu choroby. Jest ona powiązana ze skalą funkcjonalności układów czynnościowych (UC) [30].

W poniższej tabeli przedstawiono jej szczegółową charakterystykę.

Tabela 1.
Rozszerzona skala niewydolności ruchowej – skala EDSS

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.)
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.). Zdolność 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.). Zdolność do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku
5.0	Zdolność 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	Zdolność 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)

Stopień	Charakterystyka chorego
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 [30]

Ocena niesprawności określana jest w zakresie 8 układów czynnościowych: narządu wzroku, pnia mózgu, układu piramidowego, mózdzku, układu czuciowego, jelita grubego i pęcherza moczowego, funkcji psychicznych. Szczegółowy opis skali znajduje się poniżej.

Tabela 2.
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

Stopień	Skala funkcjonalna
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
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

Stopień	Skala funkcjonalna
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
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 rozsianym na lata 2006-2008 [30]

Dodatkowo w ocenie stanu klinicznego chorego stosuje się:

- ⊗ skalę oceny niewydolności ruchowej (ang. *The EDMUS¹⁷ Grading Scale*);
- ⊗ ocenę funkcji poznawczych;
- ⊗ ilościowe oceny stopnia rozwoju choroby w obrazie MRI;
- ⊗ skalę oceny jakości życia i funkcji poznawczych chorych na MS (ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life*) [26].

¹⁷ ang. *European Database for Multiple Sclerosis* – Europejska Baza Danych dla Stwardnienia Rozsianego

3.8. Rozpoznanie

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

- ⊗ badanie MRI ma największe znaczenie wśród badań dodatkowych. Zmiany uwidocznione za pomocą tej metody mogą jednak okazać się nieliczne i niewystarczające do potwierdzenia rozpoznania. Mogą być również mało specyficzne, szczególnie u chorych w starszym wieku, u których istnieje znaczne prawdopodobieństwo uwidocznienia zmian naczyniowych;
- ⊗ badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) jest wykonywane w przypadku mało specyficznych zmian w obrazie MRI lub jeśli obraz kliniczny jest nietypowy. Może ono wskazać na zapalno-immunologiczny charakter zmian. Pozytywny wynik PMR wskazuje na obecność oligoklonalnych immunoglobulin i/lub podwyższony wskaźnik IgG¹⁸. Oligoklonalne immunoglobuliny należy wykrywać metodą ogniskowania izoelektrycznego;
- ⊗ badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW) ma na celu uwidocznienie dodatkowego ogniska uszkodzenia w obrębie narządu wzroku. Pozytywny wynik WPW wskazuje na obecność opóźnionej, ale dobrze zachowanej fali potencjału wzrokowego. Uważa się, że inne potencjały wywołane mają niewielką wartość w przypadku rozpoznania MS [24].

Zmiany wskazujące na obecność procesu zapalnego wzmacniają się w obrazie MRI, po podaniu kontrastu w obrazach T1-zależnych. Wzmocnienie po podaniu kontrastu utrzymuje się zwykle od 4 do 6 tygodni, rzadziej dłużej niż 3 miesiące. 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, lecz obserwuje się także zmiany, które wzmacniają się jedynie na obrzeżach w tzw. sposób obrączkowy. Wówczas należy uwzględnić inne rozpoznanie, na przykład neuroinfekcje, proces nowotworowy bądź adrenoleukodystrofię. Hipointensywny charakter w obrazach T1-zależnych wykazuje od 65% do 80% zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu (szczególnie w sposób obrączkowy). Zmiany te określane są jako *black holes* i histopatologicznie odpowiadają miejscom znacznej destrukcji tkanki mózgowej. Lepiej niż

¹⁸ ang. *immunoglobulin G* – immunoglobulina G

zmiany hiperintensywne na obrazach PD/T2-zależnych korelują ze stopniem niesprawności chorych ocenianym w skali EDSS [45].

Do postawienia jednoznacznego rozpoznania, na podstawie obecności jednego rzutu z objawami klinicznymi wskazującymi na obecność jednego ogniska demielinizacyjnego, konieczne jest wykazanie rozproszenia zmian w czasie i przestrzeni [43]. Rozsianiem w przestrzeni określa się 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 [5].

Nie liczy się ognisk, powodujących deficyt neurologiczny, umiejscowionych w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym [5].

Rozsianie w czasie oznacza natomiast spełnienie jednego 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 [5].

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, jeśli badanie MRI nie wykaże zmian typowych dla MS [36].

3.8.1. Kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania MS Schumachera wprowadzono w 1965 r. Opierały się one jedynie na danych klinicznych, dlatego obecnie mają charakter jedynie historyczny. W 1983 r. wprowadzono kryteria Posera, odnoszące się, poza danymi klinicznymi, do badań dodatkowych (tomografii rezonansu magnetycznego, potencjałów wywołanych oraz badań

PMR). 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. Kryteria te krytykowano jednak ze względu na wysoki stopień skomplikowania oraz pewne wady (m.in.: nieuwzględnienie w kryteriach postaci pierwotnie przewlekłej postępującej choroby) [24].

Innymi rozpowszechnionymi kryteriami są kryteria diagnostyczne opracowane przez zespół pod kierownictwem McDonalda [27]. Pierwotne kryteria McDonalda z 2001 roku zawierały listę chorób, które należy uwzględnić w czasie diagnostyki różnicowej. Wśród nich wymieniono m.in.: choroby naczyniowe mózgu (udar o podłożu zespołu antyfosfolipidowego, ostry toczeń układowy, chorobę Takayasu, kiłę oponowo-naczyniową czy rozwarstwienie tętnicy szyjnej), choroby zakaźne (borelioza, zespoły paraneoplastyczne, szczególnie z ataksją mózdkową), czy jednofazowe choroby demielinizacyjne, (ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Devica czy ostre poprzeczne zapalenie rdzenia) [53].

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, zalecane jest jednak stosowanie najnowszych kryteriów uwzględniających dane uzyskane przez międzynarodową grupę badawczą MAGNIMS (ang. *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*, europejska wielośrodkowa sieć jednostek badawczych zajmująca się obrazowaniem rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym) [53].

Jeśli kryteria typowo 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. W nowych kryteriach wprowadzono definicję zmian rozsianych w przestrzeni oraz w czasie w obrazowaniu MRI (opisanych wcześniej) [24].

W poniżej tabeli przedstawiono kryteria diagnostyczne MS według McDonalda w modyfikacji Polmana z 2010 roku (Tabela 3).

Tabela 3.
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 rozсіяne w przestrzeni lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu.
1	Co najmniej 2 klinicznie udowodnione	Zmiany w obrazie MRI rozсіяne w czasie lub drugi rzut choroby.
1*	1 klinicznie udowodnione*	Zmiany w obrazie MRI rozсіяne w przestrzeni lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu oraz zmiany w obrazie MRI rozсіяne w czasie lub drugi rzut choroby.
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 rozсіяne w przestrzeni: co najmniej 1 ognisko mózgowe na obrazach T2-zależnych w lokalizacjach anatomicznych typowych dla stwardnienia rozсіяnego (przylegające do kory mózgowej, okołokomorowe, podnamiotowe); ⊗ zmiany w obrazie MRI rozсіяne 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 [36, 53]

W oparciu o przedstawione kryteria możliwe jest rozpoznanie:

- ⊗ stwardnienia rozсіяnego – w przypadku spełnienia powyższych kryteriów oraz braku lepszego wytłumaczenia zaobserwowanych objawów;
- ⊗ prawdopodobnego stwardnienia rozсіяnego – w przypadku spełnienia części powyższych kryteriów;
- ⊗ braku stwardnienia rozсіяnego – w przypadku pojawienia się nowego rozpoznania tłumaczącego zaobserwowane objawy [36].

3.9. Rokowanie i czynniki rokownicze

Z uwagi na dużą zmienność przebiegu MS rokowanie chorych nie zostało dotychczas jednoznacznie określone [49].

Przyjmuje się, że cięższy przebieg choroby spodziewany jest u mężczyzn, w przypadkach późniejszego początku choroby oraz u osób, u których wskaźnik rzutów w pierwszych 2-5

latach choroby jest wysoki, a badanie MRI uwidacznia nasilone zmiany demielinizacyjne. Ponadto narastanie niepełnosprawności jest szybsze u chorych na pierwotnie postępującą postać MS oraz prawdopodobnie u chorych, u których pierwsze objawy były związane z uszkodzeniem układu piramidowego, mózdzku lub pnia mózgu [28].

Najlepsze rokowanie mają chorzy, u których początkowo występowały przemijające i mało nasilone objawy, a czas do wystąpienia kolejnych objawów choroby był długi. W przypadku wystąpienia rzutu choroby, poprawę udaje się uzyskać u 85% chorych na RRMS i 50% chorych w postępującej fazie choroby [49].

Czynniki determinujące rokowanie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 4).

Tabela 4.
Czynniki rokownicze w przebiegu MS

Czynnik	Względnie dobre rokowanie	Względnie złe rokowanie
Płeć	kobiety	mężczyźni
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

Źródło: opracowanie własne [25, 49]

W 10-30% przypadków choroba ma przebieg łagodny, na który wskazuje utrzymywanie się wyniku EDSS $\leq 3,0$ po 10 latach trwania choroby [49].

Stwardnienie rozlane nie wpływa w znacznym stopniu na długość życia chorego [17].

3.10. Leczenie

Sposoby leczenia chorych na RES RRMS, przedstawiono na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji finansowych. Opis znajduje się w poniższych podrozdziałach.

3.10.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RES RRMS

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na RES RRMS:

- ⊗ Wytyczne *National Health Service England* (NHS, Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia) z 2014 roku dotyczące leczenia MS [70];
- ⊗ Wytyczne *Central and East European MS Expert Group* (CEEMSEG, Grupa ekspertów tworząca wytyczne dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego w Europie Środkowej i Wschodniej) z 2012 roku dotyczące leczenia MS [60];
- ⊗ Wytyczne *U.S. Managed Care Pharmacists and Physicians Panel* (USMCPPP, Amerykański panel ekspertów tworzący wytyczne opieki nad chorym dla lekarzy i farmaceutów) z roku 2012 dotyczące leczenia MS [80];
- ⊗ Wytyczne *Centre d'esclerosi multiple de Catalunya* (Cem-Cat, katalońskie wytyczne dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego) z roku 2011 [61];
- ⊗ Wytyczne *Multiple Sclerosis Society* (MSS, Brytyjskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego) z roku 2011 dotyczące leczenia MS i bólu neuropatycznego [69];
- ⊗ Wytyczne *Association of British Neurologists* (ABN, Brytyjskie Towarzystwo Neurologów) z roku 2009 dotyczące leczenia modyfikującego przebieg RRMS [57];
- ⊗ Wytyczne *European Multiple Sclerosis Platform* (EMSP, Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego) z 2008 roku dotyczące leczenia MS [63].

Wytyczne CEEMSEG z 2012 roku oraz CEM-Cat 2011 wskazują na możliwość zastosowania fingolimodu u chorych na RES RRMS. Według ekspertów CEEMSEG fingolimod może być podany zarówno w ramach I, jak i II linii leczenia chorych.

W większości odnalezionych wytycznych zaleca się podanie u chorych na RES RRMS natalizumabu (NAT). Jest on wymieniany jako opcja terapeutyczna stosowana w I lub II linii leczenia.

Ponadto wytyczne CEM-Cat z 2011 roku zalecają także podanie mitoksantronu (co 3 miesiące, dożylnie w dawce 12 mg/m² powierzchni ciała) u chorych na RRMS o wysokiej aktywności oraz z częstymi rzutami i progresją niepełnosprawności w czasie stosowania

I linii leczenia. Według zaleceń ABN z 2009 zastosowanie mitoksantronu może zostać rozważone u chorych na RES RRMS.

Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia chorych na RES RRMS

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
NHS 2014 [70]	<p>Natalizumab jest zalecany w leczeniu dorosłych chorych na RES RRMS, spełniających wszystkie wymienione poniżej kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku; wystąpienie 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI (z wyjątkiem, gdy porównawczy wynik badania MRI nie jest dostępny lub też gdy ocena wzmocnienia zmian po podaniu gadolinu jest niewiarygodna z uwagi na stosowanie przez chorego steroidów w czasie badania MRI); brak uprzedniego leczenia modyfikującego przebieg choroby lub stosowanie interferonu (IFN) beta przy jednoczesnym niespełnieniu kryteriów wykluczenia. <p>Leczenie natalizumabem należy przerwać w przypadku braku zmniejszenia częstotliwości lub ciężkości rzutów w porównaniu z okresem przed podaniem natalizumabu, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, ciąży, karmienia piersią lub podejmowania próby poczęcia dziecka, rozwoju choroby wtórnie postępującej powodującej upośledzenie zdolności do chodzenia przez powyżej 6 miesięcy. Chory powinien poznać kryteria przerwania leczenia.</p>	b/d
CEEMSEG 2012 [60]	<p>Grupa ekspertów wskazała natalizumab jako II linię leczenia u chorych na RRMS o wysokiej aktywności.</p> <p>Z kolei fingolimod wskazała jako leczenie II linii u dorosłych chorych na RRMS o wysokiej aktywności, mimo leczenia interferonem beta oraz u chorych na RES RRMS, definiowane jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w czasie jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.</p>	b/d
USMCPPP 2012 [80]	<p>Panel ekspertów nie osiągnął konsensusu w odniesieniu do stosowania natalizumabu w I linii leczenia u chorych na RRMS o wysokiej aktywności. Część ekspertów zaznaczyła, że decyzję tę należy pozostawić pracownikom służby zdrowia. Również chory powinien mieć znaczący wpływ na podjęcie tej decyzji oraz powinien być świadomy ryzyka oraz korzyści płynących z leczenia natalizumabem.</p>	b/d
CEM-Cat 2011 [61]	<p>W leczeniu chorych na RES RRMS wskazany jest fingolimod p.o. w dawce 0,5 mg.</p> <p>U chorych na RRMS o wysokiej aktywności oraz z częstymi rzutami i progresją niepełnosprawności w czasie stosowania I linii leczenia zaleca się mitoksantron podawany co 3 miesiące, dożylnie w dawce 12 mg/m² powierzchni ciała.</p>	b/d
MSS 2011 [69]	<p>Zgodnie z wytycznymi NICE oraz SMC z 2007 roku, natalizumab jest zalecany w leczeniu dorosłych chorych na ciężką postać RRMS o wysokiej aktywności definiowaną jako wystąpienie 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji/ siła dowodu
ABN 2009 [57]	U chorych na postać RES RRMS, definiowaną jako wystąpienie 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI, lekarze neurologzy powinni rozważyć zastosowanie natalizumabu lub mitoksantronu . W czasie tworzenia wytycznych w różnych fazach badań lub oceny były także kladrybina , fingolimod oraz alemtuzumab .	b/d
EMSP 2008 [63]	Zastosowanie natalizumabu jako I linii leczenia chorych na RRMS, potwierdzoną wystąpieniem co najmniej dwóch ciężkich rzutów choroby w ciągu jednego roku, należy rozważyć wyłącznie w ścisłym porozumieniu z ośrodkiem leczenia stwardnienia rozlanego.	b/d

Źródło: opracowanie na podstawie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia chorych na RES RRMS

3.10.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii RES RRMS

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 15 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania terapii stosowanych w leczeniu RES RRMS.

Rekomendacje dla fingolimodu:

- ⊗ Rekomendacja *Isle of Man Department of Health* (IMDH, brytyjski departament zdrowia) z roku 2014 [67];
- ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z roku 2014 [75];
- ⊗ Rekomendacja *National Health Service Hertfordshire Medicines Management Committee* (NHS HMMC, komitet tworzący rekomendacje medyczne w ramach Brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia) z roku 2013 [71];
- ⊗ Rekomendacja NICE z roku 2012 [73];
- ⊗ Rekomendacja SMC z roku 2012 [77];
- ⊗ Rekomendacja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) z 2011 roku [58];
- ⊗ Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2011 [65].

Rekomendacje dla natalizumabu:

- ⊗ Rekomendacja SMC z roku 2014 [79];
- ⊗ Rekomendacja HAS z roku 2012 [64];
- ⊗ Rekomendacja *Committee to Evaluate Drugs* (CED, komitet tworzący rekomendacje medyczne w prowincji Ontario) z roku 2011 [62];
- ⊗ Rekomendacja CADTH z roku 2009 [59];
- ⊗ Rekomendacja HAS z roku 2007 [66];
- ⊗ Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z roku 2007 [74];
- ⊗ Rekomendacja SMC z roku 2007 [78];
- ⊗ Rekomendacja SMC z roku 2006 [76].

Rekomendacje dla alemtuzumabu:

- ⊕ Rekomendacja NICE z roku 2014 [72].

Wymienione powyżej rekomendacje dotyczyły zarówno RES RRMS, jak i RRMS o wysokiej aktywności. W części rekomendacji dla RRMS o wysokiej aktywności zamieszczano m.in. opinie ekspertów dotyczące leczenia RES RRMS, dlatego postanowiono uwzględnić także rekomendacje, które nie odnoszą się bezpośrednio do populacji docelowej. Należy jednak podkreślić, że w obu populacjach zalecane i finansowane są podobne terapie (tj. głównie fingolimod i natalizumab) i traktowane są one jako standard leczenia.

Fingolimod uzyskał pozytywną rekomendację w populacji RES RRMS wydaną przez SMC w 2014 roku. IMDH w 2014 roku wydał pozytywną rekomendację w populacji chorych na RRMS o wysokiej aktywności (niezmieniona lub większa roczna liczba rzutów lub ciężkie rzuty w porównaniu z poprzednim rokiem, pomimo stosowania interferonu beta). W przypadku populacji RES RRMS rekomendacja nie była możliwa, ponieważ podmiot odpowiedzialny nie dostarczył odpowiednich dowodów. W rekomendacji tej podkreślono, że fingolimod jest lekiem dobrze tolerowanym o udowodnionej skuteczności, a dodatkowo wymaga mniejszego nakładu pracy ze strony służby zdrowia niż natalizumab. Podobne rekomendacje zostały wydane także NHS HMMC w 2013 roku, NICE oraz SMC w 2012 roku, zgodnie z którymi stosowanie fingolimodu w leczeniu chorych na RRMS o wysokiej aktywności jest rekomendowane. Pozytywne rekomendacje dla RES RRMS nie zostały wydane jedynie z uwagi na niedostarczenie dowodów lub brak starań podmiotu odpowiedzialnego o refundację w tej populacji. Mimo że fingolimod nie uzyskał pozytywnej rekomendacji w populacji RES RRMS, należy podkreślić, że eksperci wskazali na znaczne korzyści płynące dla tych chorych z leczeniem FIN.

HAS w 2011 roku wydał dla fingolimodu pozytywną rekomendację dotyczącą jego zastosowania u chorych na RRMS o wysokiej aktywności mimo leczenia interferonem beta oraz u chorych na RES RRMS.

Natalizumab uzyskał 7 pozytywnych rekomendacji dotyczących jego zastosowania u chorych na RES RRMS. Skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu są umiarkowane, jednak pozytywne rekomendacje zostały wydane mimo ograniczeń wynikających z przedstawionych analiz, ponieważ wybór opcji leczenia w tej grupie chorych jest bardzo ograniczony.

W rekomendacjach podkreślano jednak istnienie ryzyka wystąpienia PML¹⁹ związanego ze stosowaniem natalizumabu. Negatywna rekomendacja dla zastosowania natalizumabu u chorych na RRMS o wysokiej aktywności oraz chorych na RES RRMS została wydana przez SMC w 2006 roku. Powodem jej wydania był brak wykazania przez podmiot odpowiedzialny opłacalności tej technologii.

Odnaleziono także jedną pozytywną rekomendację wydaną w 2014 roku przez NICE dla alemtuzumabu. Zalecono w niej zastosowanie alemtuzumabu w leczeniu dorosłych chorych na aktywną postać RRMS, w tym u chorych na RES RRMS. W rekomendacji podkreślono, że w przypadku chorych na RES RRMS zastosowanie alemtuzumabu jest korzystniejsze w porównaniu do natalizumabu, ponieważ wiąże się z większą skutecznością leczenia oraz jest bardziej opłacalne kosztowo.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania terapii stosowanych w leczeniu RES RRMS przedstawiono w poniższej tabeli.

¹⁹ ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy* – postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa

Tabela 6.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na RRMS o wysokiej aktywności

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Fingolimod		
IMDH 2014 [67]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Fingolimod jest rekomendowany jako opcja leczenia u chorych na RRMS o wysokiej aktywności spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ niezmieniona lub większa roczna liczba rzutów lub ciężkie rzuty w porównaniu z poprzednim rokiem, pomimo stosowania interferonu beta. <p>Powód: Fingolimod jest lekiem dobrze tolerowanym o udowodnionej skuteczności w badaniach w porównaniu z placebo (PLC) oraz interferonem beta, a dodatkowo wymaga mniejszego nakładu pracy ze strony służby zdrowia niż natalizumab, ze względu na doustną formę podania. W rekomendacji NICE 2012 dotyczącej fingolimodu zarekomendowano stosowanie fingolimodu w wyżej wskazanej populacji oraz odniesiono się do populacji RES RRMS. Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył dowodów odnoszących się do RES RRMS, dlatego rekomendacja w tak zdefiniowanej grupie chorych nie była możliwa. Należy jednak podkreślić, że eksperci zapytani przez NICE wskazali, że leczenie to przyniosłoby znaczne korzyści dla tych chorych.</p>
SMC 2014 [75]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Podmiot odpowiedzialny wnioskował w następujących populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg; - chorzy na RES RRMS, definiowane jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. <p>SMC zarekomendował stosowanie fingolimodu w populacji chorych na RES RRMS. Rekomendacja dotycząca chorych na RRMS o wysokiej aktywności mimo leczenia interferonem beta została wydana wcześniej (rekomendacja SMC z 2012 roku).</p> <p>Powód: W porównaniu z placebo fingolimod istotnie statystycznie bardziej zmniejszył roczną częstość rzutów u chorych na RES RRM, natomiast w porównaniu z interferonem beta nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do tego punktu końcowego. SMC bierze także pod uwagę korzyści związane z instrumentem podziału ryzyka – <i>Patient Access Scheme</i>, które podnoszą opłacalność FIN. Rekomendacja SMC uwarunkowana jest ciągłą dostępnością <i>Patient Access Scheme</i> w ramach NHS lub ustaleniem równoważnej bądź niższej ceny.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
NHS HMMC 2013 [71]	Pozytywna/ Negatywna	<p>Rekomendacja: Fingolimod jest rekomendowany u chorych na RRMS o wysokiej aktywności zgodnie z rekomendacją NICE 2012. Nie jest jednak rekomendowany do przepisywania w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.</p> <p>Powód: zgodnie z rekomendacją NICE 2012 zarekomendowano stosowanie fingolimodu w wyżej wskazanej populacji oraz odniesiono się do populacji RES RRMS. Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył dowodów odnoszących się do populacji RES RRMS, dlatego rekomendacja w tak zdefiniowanej grupie chorych nie była możliwa. Należy jednak podkreślić, że eksperci zapytani przez NICE wskazali, że leczenie to przyniosłoby znaczne korzyści dla tych chorych.</p>
NICE 2012 [73]	Pozytywna/ negatywna	<p>Rekomendacja: FIN jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na RRMS o wysokiej aktywności, u których występuje niezmienną liczbą rzutów lub zwiększenie częstości występowania rzutów choroby bądź odnotowano wystąpienie ciężkich rzutów w porównaniu do roku poprzedniego pomimo stosowania leczenia z zastosowaniem interferonu beta. Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku przez producenta. W przypadku populacji chorych na RES RRMS wydanie pozytywnej rekomendacji dla FIN jest niemożliwe.</p> <p>Powód: Komitet ma świadomość, że według wielu klinicystów fingolimod może być rozważony jako druga lub kolejna linia leczenia chorych na RRMS o wysokiej aktywności, u których leczenie z zastosowaniem interferonu beta lub octanu glatirameru jest nieskuteczne. Zgodnie z opinią klinicystów największą korzyść fingolimod mógłby wykazać w przypadku chorych na RES RRMS u których to nie ma obecnie wielu opcji terapeutycznych. Wydanie dla FIN pozytywnej rekomendacji u chorych na RES RRMS nie jest jednak możliwe z uwagi na niedostarczenie przez producenta dowodów wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu w porównaniu do natalizumabu w tej populacji.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
SMC 2012 [77]	Pozytywna/ Negatywna	<p>Rekomendacja: Podmiot odpowiedzialny wnioskował w następujących populacjach:</p> <p>Chorzy z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem beta. U chorych powinien wystąpić co najmniej jeden rzut choroby w ciągu ostatniego roku leczenia i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian T2 w obrazach MRI czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Chorego niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako chorego z niezmienną lub zwiększoną częstością rzutów lub z ciężkimi rzutami w porównaniu z poprzednim rokiem. lub - chorzy na RES RRMS, definiowane jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. <p>SMC zarekomendował stosowanie fingolimodu jedynie w populacji chorych na RRMS o wysokiej aktywności mimo leczenia interferonem beta z niezmienną lub większą liczbą rzutów w porównaniu z poprzednim rokiem lub z ciężkim rzutem.</p> <p>Powód: W porównaniu z interferonem beta fingolimod istotnie statystycznie bardziej zmniejszył roczną częstość rzutów u chorych na aktywną klinicznie postać RRMS. W porównaniu pośrednim FIN wykazuje podobną skuteczność do innego leku modyfikującego przebieg choroby stosowanego w leczeniu RRMS. SMC bierze także pod uwagę korzyści związane z instrumentem podziału ryzyka – <i>Patient Access Scheme</i>, które podnoszą opłacalność FIN. Rekomendacja SMC uwarunkowana jest ciągłą dostępnością <i>Patient Access Scheme</i> w ramach NHS. Podmiot odpowiedzialny nie zdecydował się ubiegać o refundację w populacji RES.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
CADTH 2011 [58]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: FIN jest rekomendowany w leczeniu chorych na RRMS spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak odpowiedzi na pełen, właściwy cykl interferonu beta lub octanu glatirameru lub przeciwskazania do tych terapii; ⊗ znaczące zwiększenie liczby zmian T2, w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu; ⊗ 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku. <p>Dodatkowo CADTH rekomenduje zaprzestanie leczenia chorych na RRMS za pomocą FIN, którzy wykazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak co najmniej 50% redukcji średniej rocznej częstości rzutów po dwóch latach leczenia w porównaniu do początkowej liczby rzutów choroby; ⊗ wynik powyżej 5 punktów w skali EDSS. <p>Powody:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w badaniu RCT²⁰ FIN w porównaniu z leczeniem interferonem beta-1a wykazuje zbliżoną skuteczność, ale należy podkreślić, że skutkuje niższą roczną częstością rzutów choroby oraz mniejszą liczbą punktów w skali niepełnosprawności, przy czym różnice między lekami nie są znaczne. Nie odnotowano różnic w odniesieniu do jakości życia; ⊗ fingolimod w zalecanej dawce jest leczeniem droższym niż octan glatirameru, interferon beta-1a oraz interferon beta-1b; ⊗ CADTH uznaje konieczność dostępu do dodatkowych opcji leczenia w grupie chorych na MS; ⊗ CADTH uznaje ciągłe stosowanie kosztownego leczenia za nieuzasadnione w przypadku braku istotnej utrzymującej się korzyści klinicznej; ⊗ na podstawie przeglądu badań klinicznych, CADTH uznaje, że obniżona cena FIN, zbliżona do ceny interferonu zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnej rekomendacji FIN przy mniej restrykcyjnych kryteriach.

²⁰ ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
HAS 2011 [65]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Komisja Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie fingolimodu na listę leków refundowanych oraz na listę leków w leczeniu szpitalnym oraz w ramach usług opieki zdrowotnej w leczeniu dorosłych chorych na RRMS o wysokiej aktywności w następujących podgrupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy na RRMS o wysokiej aktywności mimo leczenia interferonem beta (chorzy, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem beta. U chorych powinien wystąpić co najmniej 1 rzut choroby w czasie ostatniego roku leczenia i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian T2 w obrazach MRI czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Chorego niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako chorego z niezmienną lub zwiększoną częstością rzutów lub z ciężkimi rzutami w porównaniu z poprzednim rokiem; ⊗ chorzy na RES RRMS definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. <p>Powód: Stosunek korzyści do ryzyka fingolimodu stosowanego przez 2 lata u chorych w wymienionych powyżej podgrupach jest umiarkowany. Ponowna ocena fingolimodu będzie miała miejsce za rok ze względu na ograniczenia związane z bezpieczeństwem (szczególnie długoterminowym) oraz skutecznością leku.</p> <p>Wysokość refundacji: 65%</p>
Natalizumab		
SMC 2014 [79]	Pozytywna	Decyzja SMC odnosząca się do stosowania natalizumabu w populacji RES RRMS z roku 2007 została utrzymana.
HAS 2012 [64]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Komisja Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie natalizumabu na listę leków refundowanych oraz na listę leków w leczeniu szpitalnym oraz w ramach usług opieki zdrowotnej w leczeniu dorosłych chorych na RRMS o wysokiej aktywności w następujących podgrupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy na RRMS o wysokiej aktywności mimo leczenia interferonem beta (chorzy, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem beta. U chorych powinien wystąpić co najmniej 1 rzut choroby w czasie ostatniego roku leczenia i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian T2 w obrazach MRI czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Chorego niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako chorego z niezmienną lub zwiększoną częstością rzutów lub z ciężkimi rzutami w porównaniu z poprzednim rokiem; ⊗ chorzy na RES RRMS definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. <p>Powód: skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu do 2 lat w analizowanych subpopulacjach zostały potwierdzone i są umiarkowane. Wskazano także na ryzyko wystąpienia PML. Należy ocenić skuteczność i bezpieczeństwo natalizumabu po 2 latach stosowania.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
CED 2011 [62]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: CED zarekomendował refundację natalizumabu w monoterapii w kanadyjskiej prowincji Ontario w ramach <i>Exceptional Access Program</i> (Program Szczególnych Przypadków), zamiast w ramach <i>Ontario Drug Benefit Formulary</i> (Indeks Zniżek na Zakup Lekarstw), jako opcji leczenia u dorosłych chorych na ciężką postać RRMS nieodpowiadających na inne, bezpieczniejsze rodzaje leczenia.</p> <p>Powód: Natalizumab w badaniu <i>AFFIRM</i> w porównaniu z PLC zmniejszył ryzyko progresji niepełnosprawności oraz liczbę rzutów. Natalizumab wykazał skuteczność także w populacji RES RRMS w zakresie niepełnosprawności, jakości życia, hospitalizacji związanych z MS oraz nowych lub powiększających się zmian w obrazie MRI. Stosowanie natalizumabu związane było jednak z rozwojem PML, a ponadto jego koszt jest wyższy niż koszt innych terapii. Dodatkowo, obecnie nie są dostępne badania porównujące natalizumab z aktywnym leczeniem, na podstawie których można ocenić, czy wykazuje większe skuteczność, bezpieczeństwo oraz opłacalność. Komisja uznała jednak natalizumab jako lek o umiarkowanej skuteczności w populacji RES, w której wybór leczenia jest ograniczony.</p>
CADTH 2009 [59]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: NAT jest rekomendowany w monoterapii u chorych na MS, rozpoznanych na podstawie badania MRI oraz obowiązujących kryteriów klinicznych. Dodatkowo chorzy powinni spełniać następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak odpowiedzi na pełen, właściwy cykl leczenia co najmniej 2 produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby lub przeciwwskazania/brak tolerancji na te terapie; ⊗ 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI; ⊗ 2 lub więcej rzuty choroby powodujące niesprawność w ciągu 1 roku. <p>Powody:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leczenie NAT skutkuje mniejszą roczną częstością rzutów choroby po 2 latach w porównaniu z placebo; ⊗ Komisja jest świadoma ograniczeń wynikających z analizy w populacji RES RRMS oraz z ryzyka wystąpienia PML związanego ze stosowaniem natalizumabu, jednakże jednocześnie rozpoznaje potrzebę dostępu do dodatkowych opcji leczenia dla chorych na ciężką postać RRMS, którzy nie odpowiedzieli na leczenie innymi lekami oraz wykazują znaczną niepełnosprawność.
HAS 2007 [66]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Komisja Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie natalizumabu na listę leków zatwierdzonych w leczeniu szpitalnym oraz w ramach usług opieki zdrowotnej w leczeniu chorych na RRMS o wysokiej aktywności w następujących podgrupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy na RRMS o wysokiej aktywności mimo leczenia interferonem beta; ⊗ chorzy na RES RRMS. <p>Powód: stosunek korzyści do ryzyka natalizumabu stosowanego przez 2 lata jest umiarkowany u chorych na agresywną postać RRMS definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. Ponowna ocena natalizumabu będzie miała miejsce za rok ze względu na ograniczenia związane z bezpieczeństwem (szczególnie długoterminowym) oraz skutecznością leku.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
NICE 2007 [74]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Natalizumab jest rekomendowany jako opcja leczenia tylko u chorych na RES RRMS definiowane jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. Chorzy, których nie dotyczy rekomendacja, obecnie leczeni natalizumabem powinni mieć możliwość kontynuacji leczenia do czasu decyzji lekarza o przerwaniu terapii.</p> <p>Powód: Natalizumab jest lekiem skutecznym zarówno w porównaniu z placebo (zmniejszenie prawdopodobieństwa utrwalonej progresji niepełnosprawności), jak i z interferonem beta oraz octanem glatirameru (zmniejszenie częstości rzutów). Natalizumab nie był związany z większą liczbą zdarzeń niepożądanych niż placebo oraz octanem glatirameru. W porównaniu z interferonem beta, natalizumab wiązał się z istotnie statystycznie mniejszą częstością objawów grypopodobnych oraz bólem mięśni i stawów.</p>
SMC 2007 [78]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: NAT jest dopuszczony przez NHS do ograniczonego stosowania w monoterapii modyfikującej przebieg choroby u chorych na RRMS o wysokiej aktywności, definiowanej jako 2 lub więcej nawroty powodujące niesprawność w ciągu 1 roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.</p> <p>Powód: W analizie post-hoc głównego badania, w którym grupę badaną stanowili chorzy na RES RRMS, wykazano istotne zmniejszenie rocznej częstości rzutów choroby oraz zmniejszenie prawdopodobieństwa utrwalonej progresji niesprawności w ciągu 2 lat, w porównaniu z placebo.</p>
SMC 2006 [76]	Negatywna	<p>Rekomendacja: SMC nie rekomenduje NAT w monoterapii modyfikującej przebieg choroby u chorych na RRMS o wysokiej aktywności mimo leczenia beta-interferonem oraz u chorych na RES RRMS.</p> <p>Powód: W związku z brakiem wykazania opłacalności, podmiot odpowiedzialny zdecydował o ponownym złożeniu wniosku. W analizie głównego badania, w podgrupie obejmującej chorych na RES RRMS wykazano istotne zmniejszenie rocznej częstości rzutów choroby, w porównaniu z placebo. Ponadto utrwalona progresja niesprawności w przeciągu 2 lat występowała znacznie rzadziej u chorych leczonych NAT, niż u chorych otrzymujących placebo.</p>
Alemtuzumab		
NICE 2014 [72]	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Alemtuzumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych na aktywne RRMS, w tym u chorych na RES RRMS.</p> <p>Powód: W przypadku chorych na RES RRMS zastosowanie alemtuzumabu jest korzystniejsze w porównaniu z natalizumabem, ponieważ wiąże się z większą skutecznością leczenia oraz jest bardziej opłacalne kosztowo.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania lub finansowania leków, stosowanych w terapii RES RRMS

3.10.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RES RRMS

Nie odnaleziono aktualnych polskich wytycznych dotyczących leczenia chorych na RES RRMS. Odnaleziono natomiast dokument opracowany przez dr hab. n. med. Dagmarę Mirowską-Guzel pt. *Leczenie stwardnienia rozsianego o szybko postępującym przebiegu* z 2012 r. [68], przedstawiający aktualne standardy postępowania w terapii szybko postępującej postaci MS, najbardziej zbliżonej do populacji docelowej, będącej przedmiotem niniejszej analizy.

Polskie zalecenia wymieniają jako opcje terapeutyczną leczenia MS o szybko postępującym przebiegu m.in. fingolimod i natalizumab. Fingolimod jest pierwszym dostępnym na świecie lekiem do stosowania doustnego w MS. Zalecany jest on u chorych na RES RRMS. Natalizumab może być zastosowany w przypadku agresywnej postaci MS u chorych, u których nie uzyskuje się poprawy, stosując standardowe leki immunomodulujące lub u których występuje wysoka aktywność choroby od początku jej trwania. Należy jednak pamiętać, że stosowanie natalizumabu wymaga stałego nadzoru lekarza specjalisty, gdyż leczenie związane jest z ryzykiem wystąpienia PML wywołanej przez JCV.

Pozostałe opcje terapeutyczne wymienione w odnalezionym dokumencie obejmują: mitoksantron, cyklofosfamid, kladrybinę, rytuksymab, immunoglobuliny, plazmaferezę i przeszczepienie komórek macierzystych. Mitoksantron może mieć korzystny wpływ u chorych na MS, u których następuje kliniczne pogorszenie, należy jednak pamiętać, że dla tego leku istnieje dawka, której nie wolno przekroczyć w ciągu całego życia chorego. Wyniki badań wskazują na skuteczność cyklofosfamidu u chorych na RRMS, także w przypadkach gwałtownej progresji. Lek ten może jednak powodować zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, mielosupresję, zaburzenia miesiączkowania u kobiet i spermatogenezę u mężczyzn. Kladrybina w badaniach klinicznych u chorych na RRSM wykazała wpływ na zmniejszenie częstości rzutów, ograniczenie postępu niepełnosprawności utrzymującego się przez 3 miesiące oraz zmniejszanie stopnia nasilenia choroby mierzonego na podstawie wyniku badania MRI, jednak ze względu na działania niepożądane, EMA i FDA nie dopuściły tego leku do obrotu. Rytuksymab prawdopodobnie pozwala uzyskać stabilizację choroby u chorych na MS. Na chwilę wydania zaleceń lek znajdował się w fazie badań klinicznych. Skuteczność immunoglobulin i plazmaferezy u chorych na MS wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych. Natomiast przeszczepienie komórek macierzystych uznaje się za jedynie jedną

z opcji terapeutycznych stosowanych w wyjątkowych sytuacjach, gdyż jest ono obciążone ryzykiem zgonu.

Szczegółowo metody leczenia MS o szybko postępującym przebiegu omówiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Charakterystyka opcji leczenia stwardnienia rozsianego o szybko postępującym przebiegu (wytyczne z 2012 roku)

Rodzaj terapii	Opis
Fingolimod	<p>Jest to pierwszy dostępny w świecie, w tym też w Europie, lek do stosowania doustnego w MS. Zaleca się stosowanie fingolimodu w dawce 0,5 mg u chorych na MS o wysokiej aktywności, mimo stosowania klasycznej terapii lub u chorych na RES RRMS, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazach MRI mózgu czy znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonanym badaniem MRI. Ponieważ w badaniach klinicznych dla fingolimodu obserwacja chorych była prowadzona stosunkowo krótko (2 lata), jego wpływ na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (nowotworów czy zwiększanie ryzyka infekcji, w tym ciężkich, zagrażających życiu) jest niejednoznaczny, a następstwa odstawienia leku nie są szczegółowo poznane, nie jest możliwe określenie rzeczywistego wpływu leku na postęp choroby oraz czasu utrzymywania się efektu terapeutycznego po odstawieniu leku.</p>
Natalizumab	<p>Natalizumab może być stosowany w przypadku agresywnej postaci MS u chorych, u których nie uzyskuje się poprawy, stosując standardowe leki immunomodulujące lub u których występuje duża aktywność choroby od początku jej trwania.</p> <p>Ze względu na ryzyko wystąpienia PML wywołanej przez JCV stosowanie natalizumabu wymaga stałego nadzoru lekarza specjalisty, mającego możliwość wykonania w trybie pilnym badania MRI mózgu. Ogólne ryzyko PML jest obecnie oceniane na 1/1 000 chorych, ale istotnie wzrasta wraz z czasem trwania terapii, szczególnie po przekroczeniu 2 lat leczenia i u chorych wcześniej leczonych immunosupresyjnie. Przed rozpoczęciem stosowania natalizumabu chory powinien mieć świadomość i akceptować ryzyko rozwoju PML oraz mieć negatywny wywiad w kierunku choroby nowotworowej krwi lub zakażenia wirusem HIV. W ciągu 6 miesięcy przed pierwszym podaniem leku u chorych należy wykonać badanie MRI mózgu i morfologię krwi obwodowej, a także zakończyć leczenie immunomodulujące na 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania natalizumabu, a leczenie immunosupresyjne co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania natalizumabu.</p> <p>Istotnym problemem, związanym ze stosowaniem natalizumabu w MS, jest fakt że po odstawieniu leku aktywność choroby powraca do wyjściowego poziomu w ciągu 4-7 miesięcy i okres ten nie zależy od czasu trwania terapii natalizumabem ani od późniejszego stosowania innych leków zarejestrowanych do stosowania w MS.</p>
Mitoksantron	<p>Lek ten hamuje aktywność limfocytów T i B, indukuje apoptozę komórek prezentujących antygen oraz hamuje aktywność makrofagów. Mitoksantron jest stosowany dożylnie, a dawka jednorazowa wynosi ok. 12 mg/m² powierzchni ciała co 3 miesiące lub 20 mg jednorazowo co miesiąc przez pół roku. Ponieważ jednak dla tego leku istnieje dawka, której nie wolno przekroczyć w ciągu całego życia chorego, nawet jeśli chory dobrze toleruje leczenie, musi je przerwać po osiągnięciu dawki maksymalnej, tj. 140 mg/m² powierzchni ciała.</p> <p>Według członków Amerykańskiej Akademii Neurologicznej mitoksantron może mieć korzystny wpływ u chorych na MS, u których następuje kliniczne pogorszenie. Ponieważ jednak lek ten ma ograniczone zastosowanie i jest potencjalnie bardzo toksyczny, powinien być stosowany u chorych na szybko postępującą postać choroby, prowadzącą do rozległych zaburzeń neurologicznych, o ile inne terapie nie były skuteczne.</p> <p>Przed rozpoczęciem stosowania mitoksantronu u chorych na szybko postępującą postać MS należy przerwać leczenie immunomodulujące i wykonać podstawowe badania laboratoryjne oraz badanie MRI mózgu i odcinka szyjnego kręgosłupa, a także badanie echokardiograficzne. Badania laboratoryjne i badanie echokardiograficzne należy wykonywać także w czasie terapii, a ocena kliniczna chorego powinna być wykonywana co 3 miesiące. W przypadku stabilizacji</p>

Rodzaj terapii	Opis
	<p>choroby należy przerwać leczenie mitoksantronem, wprowadzić leczenie immunomodulujące i ocenić jego skuteczność po 3 miesiącach (badanie MRI). Jeśli natomiast dojdzie do postępu choroby, osiągnięcia frakcji wyrzutowej poniżej 50% (bądź jej spadku o co najmniej 10%) lub osiągnięcia dawki maksymalnej, konieczne jest przerwanie leczenia mitoksantronem i rozważenie podania cyklofosfamidu.</p>
<p>Cyklofosfamid</p>	<p>Wyniki badań wskazują na jego skuteczność u chorych na RRMS, także w przypadkach gwałtownej progresji. Cyklofosfamid jest podawany dożylnie, dawka jednorazowa wynosi 500-700 mg/m² powierzchni ciała, a dawka całkowita 30 g. Lek ten może powodować zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności i wymioty), krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, mielosupresję, zaburzenia miesiączkowania u kobiet i spermatogenezę u mężczyzn.</p> <p>Podobnie jak w przypadku mitoksantronu, przed podaniem cyklofosfamidu konieczne jest przerwanie leczenia immunomodulującego i wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych oraz badania MRI mózgu i odcinka szyjnego kręgosłupa. Cyklofosfamid należy stosować co miesiąc przez pół roku, a ocena kliniczna chorego powinna być wykonywana co 3 miesiące. Jeżeli po 6 miesiącach wystąpi stabilizacja choroby można ponownie rozpocząć leczenie immunomodulujące i ocenić jego skuteczność po kolejnych 3 miesiącach. W przypadku postępu choroby zalecana jest natomiast kontynuacja leczenia cyklofosfamidem przez kolejne 6 miesięcy do osiągnięcia stabilizacji postępu choroby.</p> <p>W przypadku chorych na agresywnie przebiegające MS można także zastosować cyklofosfamid w wysokich dawkach, powodujących ablację komórek szpiku kostnego. Następnie u chorych podaje się czynnik stymulujący wzrost granulocytów w dawce 5 µg/kg masy ciała/dobę aż do chwili wzrostu całkowitej liczby neutrofilów powyżej 1 mln/l utrzymującego się przez 2 kolejne dni. Terapia ta stosowana jest jako etap przygotowawczy, powodujący immunoablację, przed przeszczepieniem komórek macierzystych. Jest ona dobrze tolerowana, nie powoduje poważniejszych działań niepożądanych.</p>
<p>Kladrybina</p>	<p>Lek ten wywołuje apoptozę i zmniejszenie liczby limfocytów. Nie był on badany w grupie chorych na szybko postępującą postać MS, ale kladrybina podawana doustnie u chorych na RRSM wykazała wpływ na zmniejszenie częstości rzutów, ograniczenie postępu niepełnosprawności utrzymującego się przez 3 miesiące oraz zmniejszanie stopnia nasilenia choroby mierzonego na podstawie wyniku badania MRI. Kladrybina została zarejestrowana u chorych na RRMS w Australii i Rosji, jednak EMA i FDA nie dopuściły leku do obrotu ze względu na jego działania niepożądane (mielosupresja i reaktywacja istniejących zakażeń, szczególnie wywołanych przez wirus <i>herpes zoster</i>).</p>
<p>Rytuksymab</p>	<p>Jest to przeciwciało monoklonalne, powodujące zmniejszenie liczby limfocytów B odpowiedzialnych za mechanizmy immunologiczne, odgrywające istotną rolę w rozwoju MS (wytwarzanie autoreaktywnych przeciwciał, ektopową limfogenezę, wydzielanie cytokin prozapalnych, prezentację antygenów). W piśmiennictwie można znaleźć opisy przypadków chorych ze stwierdzonym bardzo szybkim postępowaniem choroby, często wcześniej poddanych innym terapiom niewykazującym skuteczności, u których udawało się uzyskać stabilizację choroby po zastosowaniu rytuksymabu. Należy jednak podkreślić, że jest to leczenie eksperymentalne, a rytuksymab nadal znajduje się w fazie badań klinicznych.</p>
<p>Immuno-globuliny</p>	<p>Były one przez długi czas stosowane dożylnie w wysokich dawkach w terapii chorób o podłożu immunologicznym, także w MS. Jednak według obecnego stanu wiedzy ich skuteczność jest niepewna i wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych.</p>
<p>Plazmafereza</p>	<p>Jest to metoda terapeutyczna, w której, w wyniku oddzielenia osocza od elementów morfotycznych krwi i zastąpieniu go osoczem dawcy lub roztworem albumin, możliwe jest usunięcie z krwiobiegu czynników potencjalnie chorobotwórczych, np. auto-przeciwciał. Plazmaferezę można rozważyć jako leczenie uzupełniające rzutów MS u chorych, u których przebiegają one w sposób szybko nawracający. Nie należy natomiast stosować plazmaferezy w postaci pierwotnie lub wtórnie postępującej. Nie przeprowadzono dotychczas badań porównujących skuteczność plazmaferezy z innymi metodami leczenia w MS, jednak prawdopodobnie plazmafereza może być skuteczna w części przypadków szybko postępującego MS, źle reagującego na standardowe leczenie gdy dominujący jest proces immunologiczny związany z produkcją przeciwciał i aktywnością dopełniacza.</p>
<p>Przeszczepienie komórek</p>	<p>Jest to metoda pozafarmakologiczna leczenia szybko postępującej postaci MS. Procedura ta wiąże się jednak z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i nadal wymaga potwierdzenia skuteczności i określenia bezpieczeństwa. Najlepsze rokowanie jest u młodych chorych,</p>

Rodzaj terapii	Opis
macierzystych	u których choroba trwa stosunkowo krótko i u których stwierdza się niewielkie nasilenie procesu neurodegeneracyjnego. Jednocześnie ponieważ MS jest chorobą przewlekłą, praktycznie niewpływającą na czas przeżycia chorych, przeszczepienie komórek macierzystych uznaje się za jedynie jedną z opcji terapeutycznych stosowanych w wyjątkowych sytuacjach, gdyż jest ono obciążone ryzykiem zgonu.

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich wytycznych dotyczących leczenia chorych na RES RRMS

3.10.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii RES RRMS

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez AOTMiT, dotyczące finansowania leków w leczeniu RES RRMS.

Natalizumab i fingolimod:

- ⊗ Opinia Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. dotycząca wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL²¹ w zakresie możliwości zastosowania fingolimodu i natalizumabu po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” [54]. Opinia Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 187/2013 nie odnosi się bezpośrednio do populacji RES RRMS, jednak dotyczy populacji zbliżonej, w związku z czym postanowiono o jej uwzględnieniu w analizie. Obie populacje rozpatrywane są w ramach tego samego programu lekowego.

Natalizumab:

- ⊗ Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. dotycząca objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)” [55];
- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. dotyczące zasadności finansowania produktu leczniczego

²¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego

Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)” [56].

W 2013 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją fingolimodu i natalizumabu, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*. Powodem wydania pozytywnej opinii był fakt, że mimo braku obecnie twardych danych pochodzących z wysokiej jakości badań klinicznych, według zaleceń ekspertów oraz dowodów klinicznych niższej jakości natalizumab i fingolimod mogą być stosowane w przypadku nieskuteczności leczenia pierwszorzutowego przy pomocy octanu glatirameru, czyli w grupie chorych na MS o wysokiej aktywności, jako leki drugiego rzutu.

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, wydał w 2013 roku pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach *Programu lekowego leczenia natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)*. W uzasadnieniu stwierdzono, że Tysabri jest lekiem o potwierdzonej skuteczności klinicznej, powszechnie stosowanym w leczeniu chorych na MS, u których proces chorobowy jest bardzo aktywny. Wpływa on na poprawę jakości życia chorych oraz zmniejszenie liczby hospitalizacji, a wprowadzenie terapii natalizumabem pozwoli na utrzymanie sprawności ruchowej chorych oraz przeciwdziałanie postępowi choroby. Ponadto profil bezpieczeństwa natalizumabu jest akceptowalny. Dodatkowo w rekomendacji podkreślono, że w celu ograniczenia ryzyka związanego z terapią natalizumabem wskazane jest uzupełnienie kryteriów wyłączenia z programu lekowego, a dla optymalizacji kosztów utworzenie jednego programu leczenia drugiej linii stwardnienia rozsianego w Polsce.

4. Interwencja – fingolimod

Charakterystyka fingolimodu została przedstawiona w oparciu o *ChPL Gilenya®* [10].

Produkt leczniczy Gilenya® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 17 marca 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Novartis Europharm Limited. Produkt

leczniczy Gilenya® dostępny jest w postaci kapsułek twardych. Każda kapsułka zawiera 0,5 mg fingolimodu.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) fingolimod należy do grupy farmakoterapeutycznej: selektywne leki immunosupresyjne; kod ATC: L 04 AA 27.

4.1. Działanie leku

Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu, który wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem fosforanu sfingozyny 1 (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i przenika przez barierę krew-mózg, by następnie związać się z receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1, znajdującym się na komórkach nerwowych OUN. Fosforan fingolimodu działa jako czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach i blokuje ich zdolność do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją, a nie utratą. Badania na zwierzętach wykazały, że w wyniku redystrybucji limfocytów zmniejsza się przenikanie chorobotwórczych limfocytów, w tym prozapalnych komórek Th17 do OUN, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia *in vitro* wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcje z receptorami S1P na komórkach nerwowych.

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Gilenya® jest obecnie wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności w następujących grupach chorych:

- ⊕ chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI;
- ⊕ chorzy z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg. Chorych tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle

przynajmniej roczny) leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym przebieg choroby. U chorych powinien wystąpić co najmniej jeden rzut choroby w ciągu ostatniego roku leczenia i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian T2 w obrazach MRI czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. Chorych niereagujących na leczenie można również określić jako chorych z niezmienną lub zwiększoną częstością rzutów lub z ciężkimi rzutami w porównaniu z poprzednim rokiem.

4.3. Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya® to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Produkt leczniczy Gilenya® można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu chorych na MS. Zaleca się takie samo monitorowanie chorego jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:

- ⊗ jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;
- ⊗ ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;
- ⊗ ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.

Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż wymieniony wyżej, należy je kontynuować, podając następną zaplanowaną dawkę.

Chorzy w podeszłym wieku

Z uwagi na brak wystarczających danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności, należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Gilenya® u chorych w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Gilenya® nie był badany u chorych z zaburzeniami czynności nerek w badaniach rejestracyjnych u chorych w stwardnieniu rozsianym. Na podstawie klinicznych badań farmakologii klinicznej nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego.

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Gilenya® nie wolno stosować u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh). Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, jednak należy zachować ostrożność, rozpoczynając leczenie u tych chorych.

Chorzy na cukrzycę

Produkt leczniczy Gilenya® nie był badany u chorych na MS i współistniejącą cukrzycę. Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Gilenya® u tych chorych, z uwagi na potencjalne zwiększenie ryzyka obrzęku płamki. U tych chorych należy przeprowadzać regularne badania okulistyczne w celu wykrycia obrzęku płamki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Gilenya® u dzieci w wieku 0 do 18 lat.

5. Przedstawienie i uzasadnienie wyboru komparatorów do analizy klinicznej

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3] 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* [41] 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.

Aktualną praktykę kliniczną dotyczącą leczenia RES RRMS określono na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji, a także na podstawie *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)*.

We większości odnalezionych wytycznych zaleca się podanie natalizumabu w ramach I lub II linii leczenia u chorych na RES RRMS. Ponieważ wybór opcji leczenia w tej grupie chorych jest bardzo ograniczony, lek ten uzyskał pozytywne rekomendacje w tej subpopulacji chorych, mimo iż wykazuje umiarkowaną skuteczność i bezpieczeństwo, a przedstawione we wnioskach analizy wiązały się z ograniczeniami. W odnalezionych wytycznych i rekomendacjach podkreślano także istnienie związanego ze stosowaniem natalizumabu ryzyka wystąpienia PML.

Odnalezione wytyczne wskazują na możliwość zastosowania u chorych na RES RRMS fingolimodu. Podobnie jak natalizumab, fingolimod może być podany zarówno w ramach I, jak i II linii leczenia. Fingolimod jest lekiem dobrze tolerowanym o udowodnionej skuteczności, dodatkowo wymaga on mniejszego nakładu pracy ze strony służby zdrowia niż natalizumab.

Fingolimod i natalizumab stanowią zatem standard leczenia chorych na RES RRMS.

Wytyczne CEM-Cat z 2011 roku zalecają u chorych na RRMS o wysokiej aktywności oraz z częstymi rzutami i progresją niepełnosprawności w czasie stosowania I linii leczenia podanie mitoksantronu (co 3 miesiące, dożylnie w dawce 12 mg/m² powierzchni ciała). Według zaleceń ABN z 2009 zastosowanie mitoksantronu może zostać rozważone u chorych na RES RRMS. W polskich zaleceniach podkreślono jednak, że dla tego leku istnieje dawka, której nie wolno przekroczyć w ciągu całego życia chorego.

Inną opcją terapeutyczną rekomendowaną w leczeniu dorosłych chorych na aktywną postać RRMS, w tym u chorych na RES RRMS, jest alemtuzumab. Jego podanie jest korzystniejsze w porównaniu do natalizumabu, ponieważ wiąże się z większą skutecznością leczenia oraz jest bardziej opłacalne kosztowo.

Opcje terapeutyczne stosowane w ramach leczenia chorych na RES RRMS (lub chorych na RRMS o wysokiej aktywności), zidentyfikowane na podstawie analizy polskich i zagranicznych wytycznych i rekomendacji obejmują:

- ⊗ **natalizumab;**
- ⊗ **fingolimod;**

Pozostałe opcje terapeutyczne, w tym mitoksantron, cyklofosfamid, kladrybina, rytuksymab, immunoglobuliny, plazmafereza oraz przeszczepienie komórek macierzystych nie powinny być rozpatrywane jako technologie alternatywne, ponieważ nie są finansowane w Polsce w analizowanej populacji, a co więcej nie stanowią standardowych opcji leczenia. Alemtuzumab, mimo że otrzymał pozytywną rekomendację w analizowanej populacji, również nie może być rozpatrywany jako potencjalny komparator, ponieważ finansowany jest w ramach programu lekowego, nieobejmującego populacji RES RRMS, w związku z czym można przyjąć, że zastosowanie tego leku w populacji docelowej jest marginalne.

Na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (dalej nazywanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [33] określono finansowane ze środków publicznych w Polsce opcje terapeutyczne stosowane w opisywanym wskazaniu.

Natalizumab jest jedyną opcją terapeutyczną powszechnie stosowaną i finansowaną w Polsce u chorych na RES RRMS. Jest on stosowany i refundowany w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*.

W związku z powyższym komparatorem dla fingolimodu we wnioskowanym wskazaniu, najlepiej odzwierciedlającym praktykę kliniczną, jest natalizumab. Słuszność wyboru natalizumabu jako komparatora do analizy klinicznej potwierdza także fakt, że w raporcie amerykańskiej grupy badawczej oceniającej dowody pochodzące z badań klinicznych (ang. *Evidence Review Group*) z 2011 roku [15], wskazano, ten lek jako najbardziej odpowiedni komparator dla fingolimodu w populacji chorych na RES RRMS.

5.1. Komparator – natalizumab

Charakterystyka natalizumabu została przedstawiona w oparciu o *ChPL Tysabri®* [11].

Produkt leczniczy Tysabri® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 27 czerwca 2006 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Biogen Idec

Limited. Produkt leczniczy Tysabri® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (300 mg). Każdy 1 ml koncentratu zawiera 20 mg natalizumabu.

Według klasyfikacji ATC natalizumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: selektywne leki immunosupresyjne; kod ATC: L 04 AA 23.

5.1.1. Działanie leku

Natalizumab jest selektywnym inhibitorem molekuł adhezyjnych wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ integryny ludzkiej, która ulega znacznej ekspresji na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilów. Natalizumab wiąże się swoiście z integryną $\alpha 4\beta 1$, blokując interakcję z jej receptorem, cząsteczką adhezji międzykomórkowej naczyń 1 (VCAM-1, ang. *vascular cell adhesion protein 1*) i ligandami – osteopontyną oraz alternatywnie uformowaną domeną fibronektyny – segmentem łączącym 1 (CS-1, ang. *connecting segment*). Natalizumab blokuje interakcję integryny $\alpha 4\beta 7$ z adresyną – cząsteczką adhezyjną błon śluzowych 1 (MadCAM-1, ang. *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*). Zakłócenie tych interakcji zapobiega przenikaniu limfocytów jednojądrowych przez śródbłonek do zapalnej tkanki śródmiąższowej. Dalszy mechanizm działania natalizumabu może obejmować supresję reakcji zapalnych toczących się w zmienionych chorobowo tkankach w wyniku hamowania interakcji pomiędzy leukocytami wykazującymi ekspresję $\alpha 4$ z ich ligandami w macierzy pozakomórkowej i komórkach śródmiąższowych. W ten sposób natalizumab może działać supresyjnie na proces zapalny trwający w miejscu objętym chorobą i hamować dalszą rekrutację komórek zapalnych w tkance objętej zapaleniem.

Uważa się, że zmiany w MS występują po przeniknięciu aktywowanych limfocytów T przez barierę krew-mózg. Migracja leukocytów przez barierę krew-mózg obejmuje interakcję pomiędzy molekułami adhezyjnymi na powierzchni komórek zapalnych i komórek śródbłonna ściany naczynia. Interakcja pomiędzy integryną $\alpha 4\beta 1$ i jej molekułami docelowymi stanowi ważny składnik patologicznego procesu zapalnego w mózgu, a przerwanie tych interakcji prowadzi do zmniejszenia zapalenia. W prawidłowych warunkach molekula VCAM-1 nie występuje w przestrzeni śródmiąższowej mózgu. Jednak w obecności cytokin prozapalnych dochodzi do jej nadmiernej ekspresji na komórkach śródbłonna i prawdopodobnie na komórkach glejowych znajdujących się w pobliżu miejsca zapalenia. W przypadku zapalenia OUN w przebiegu MS interakcje pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i VCAM-1, CS-1 i osteopontyną pośredniczą w silnym przyleganiu i migracji leukocytów do przestrzeni śródmiąższowej mózgu, mogąc

tym samym nakręcać kaskadę zapalną w OUN. Zablokowanie interakcji molekularnych pomiędzy $\alpha 4\beta 1$ i elementami docelowymi zmniejsza aktywność zapalną w mózgu u chorych na MS i hamuje dalszą rekrutację komórek odpornościowych do tkanki zapalnej, zmniejszając w ten sposób tworzenie lub powiększanie się ognisk chorobowych w MS.

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Tysabri® jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności w następujących grupach chorych:

- ⊗ dorośli w wieku 18 lat i powyżej z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczący wzrost obciążenia zmianami w T2-zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawnym badaniem MRI;
- ⊗ dorośli w wieku 18 lat i powyżej z wysoką aktywnością choroby mimo leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. Chorych tych można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta lub octanem glatirameru. U chorych powinien wystąpić co najmniej 1 rzut choroby w ciągu ostatniego roku terapii i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach rezonansu magnetycznego czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Chorego niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako chorego z niezmienionym lub zwiększonym wskaźnikiem rzutów lub z ciężkimi rzutami w porównaniu z tymi w poprzednim roku.

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Tysabri® należy rozpocząć i kontynuować bez przerwy pod kontrolą lekarzy mających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób neurologicznych, w ośrodkach z bezpośrednim dostępem do obrazowania MRI. Chorzy muszą otrzymać kartę ostrzegawczą chorego i zostać poinformowani o zagrożeniach związanych z leczeniem produktem Tysabri®.

Po 2 latach leczenia chorych należy ponownie poinformować o zagrożeniach związanych z produktem Tysabri®, w szczególności o podwyższonym ryzyku wystąpienia PML oraz poinstruować chorych i ich opiekunów o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych PML.

Należy zapewnić środki do leczenia reakcji nadwrażliwości i dostęp do badania MRI.

Chorych można przestawić bezpośrednio z leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru na podawanie natalizumabu, jeśli nie wystąpiły istotne zaburzenia związane z leczeniem, np. neutropenia. Jeżeli zaobserwowano zaburzenia związane z leczeniem, musi nastąpić ich normalizacja przed rozpoczęciem podawania natalizumabu.

Niektórzy chorzy mogli otrzymywać w przeszłości immunosupresyjne produkty lecznicze (np. mitoksantron, cyklofosfamid, azatioprynę). Te produkty lecznicze mogą wywoływać przedłużony stan immunosupresji nawet po zaprzestaniu ich podawania. Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia produktem Tysabri®, lekarz musi potwierdzić brak upośledzenia odporności u tych chorych.

Dawkowanie

Produkt Tysabri® jest podawany we wlewie dożylnym raz na 4 tygodnie. Kontynuację leczenia należy ostrożnie ponownie rozważyć u chorych, u których korzyści terapeutyczne nie trwały dłużej niż 6 miesięcy. Kontynuację leczenia dłużej niż 2 lata można rozważyć jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Chorych należy ponownie poinformować o czynnikach ryzyka PML, takich jak czas trwania leczenia, stosowanie leków immunosupresyjnych przed otrzymaniem produktu Tysabri® i obecność przeciwciał anty-JCV²².

Sposób podawania

Podanie dożylne. Po rozcieńczeniu roztwór należy podawać przez około 1 godzinę. Należy obserwować chorych w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadwrażliwości w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po zakończeniu wlewu. Produktu Tysabri® nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu.

²² ang. *John Cunningham virus* – wirus Johna Cunninghama

Chorzy w starszym wieku

Stosowanie produktu Tysabri® nie jest zalecane u chorych w wieku powyżej 65 r.ż., ponieważ brak danych dotyczących tej populacji.

Chorzy z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ zaburzający czynność nerek lub wątroby. Mechanizm eliminacji i wyniki populacyjnych badań farmakokinetyki sugerują, że zmiana dawki u chorych z zaburzeniami czynności nerek i wątroby nie byłaby konieczna.

Dzieci i młodzież

Produkt Tysabri® jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 r.ż.

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania fingolimodu

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że fingolimod znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.*, regulowanym nazywanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [33].

Fingolimod finansowany jest w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*.

Do leczenia fingolimodem w ramach programu lekowego kwalifikowani są dorośli chorzy na RRMS, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:

1) liczba i ciężkość rzutów:

a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub

- b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);
- 2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
- a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
- b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania fingolimodu.

Tabela 8.
Szczegóły dotyczące finansowania fingolimodu ze środków publicznych w Polsce

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Fingo- limodum	Gilenya®, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kapsulek	1105.0, Fingolimod	7 344,00	7 711,20	7 711,20	Bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [33]



6.2. Sposób finansowania natalizumabu

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że natalizumab znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [33].

Natalizumab finansowany jest w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*.

Do leczenia substancją czynną natalizumab w ramach programu lekowego kwalifikowani są dorośli chorzy na RRMS, bez stwierdzonej obecności przeciwciał anti-JCV:

- 1) u których stwierdza się brak skuteczności terapii interferonem beta lub octanem glatirameru po minimum 12 miesiącach terapii, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:
 - a) liczba i ciężkość rzutów:
 - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
 - 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego) wymagający leczenia sterydami;
 - b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - więcej niż jedna nowa zmiana Gd(+),
 - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);
- 2) z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby rozpoznawaną, kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:
 - a) liczba i ciężkość rzutów:
 - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt);
 - b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego:
 - więcej niż jedna nowa zmiana Gd(+) lub
 - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania natalizumabu.

Tabela 9.
Szczegóły dotyczące finansowania natalizumabu ze środków publicznych w Polsce

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Natalizumabum	Tysabri®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	1116.0, Natalizumab	6 367,80	6 686,19	6 686,19	Bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [33]

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

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

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

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 fingolimodu oraz natalizumabu przeszukano również 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.

7.2. 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 rozdziałach 7.3.2, 7.4.2 oraz 7.5.2.

7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (RRMS) oraz interwencji badanej (fingolimod). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. 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 (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key word*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W pozostałych bazach wyszukiwanie zostało przeprowadzone we wszystkich polach.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez nich dla fingolimodu w populacji RES RRMS.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3 Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.4.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne²³ z metaanalizą lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [41]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań odnalezionych w bazach głównych:

- ⊕ **populacja**²⁴: chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI;
- ⊕ **interwencja**: fingolimod p.o. w dawce 0,5 mg przyjmowany zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Gilenya*®;
- ⊕ **metodyka**: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez niej) publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w bazach głównych:

- ⊕ **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego;
- ⊕ **interwencja**: inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka**: opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

²³ przeglądy spełniające kryteria Cook [14]. 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

²⁴ abstrakty włączano nawet, jeśli postać RES RRMS nie została dokładnie zdefiniowana, kryterium populacji analizowano na poziomie pełnego tekstu

7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library²⁵) odnaleziono 100 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

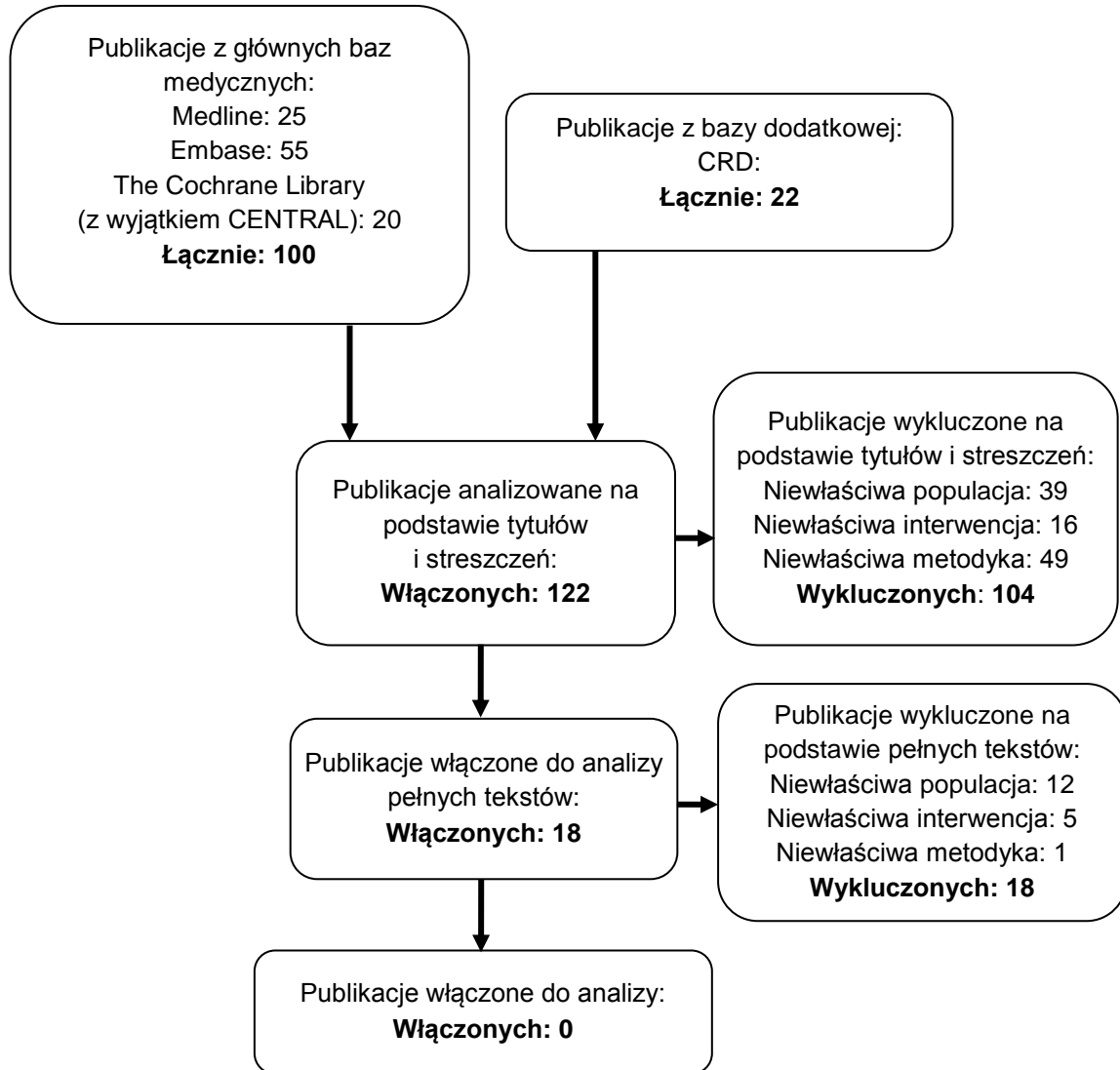
Dodatkowo przeszukano bazę CRD, w której odnaleziono 22 publikacje.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Ponieważ w niniejszej analizie klinicznej nie analizowano wyników z przeglądu systematycznego, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²⁶ (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 11.6.

²⁵ uwzględniono publikacje z zakładek: *Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments*
²⁶ 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 [38]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (RRMS) oraz interwencji badanej (fingolimod). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących fingolimod z natalizumabem w populacji RES RRMS lub badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego tych leków. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych 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, ot, ab, kw (w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt, a w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn). W pozostałych bazach wyszukiwanie zostało przeprowadzone we wszystkich polach.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu z natalizumabem lub, jeśli nie zostaną one odnalezione, badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie tych leków.

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.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz handlowej badanej interwencji. Ze względu na fakt, że w wyniku wstępnego przeszukiwania nie odnaleziono danych dla populacji RES RRMS,

istniało znaczne prawdopodobieństwo, że dodatkowa ocena bezpieczeństwa w tak wąskiej populacji nie będzie możliwa. W związku z tym przyjęto, że dodatkowa ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona w populacji ogólnej RRMS (o ile nie zostaną odnalezione dane w populacji RES RRMS).

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla fingolimodu w leczeniu chorych na RES RRMS, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.4.

7.4.2. 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 odnalezionych w bazach głównych:

- ⊕ **populacja**²⁷: chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI;
- ⊕ **interwencja**: fingolimod p.o. w dawce 0,5 mg przyjmowany zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Gilenya*[®];
- ⊕ **komparator**:

²⁷ abstrakty włączano nawet, jeśli postać RRMS nie została dokładnie zdefiniowana, kryterium populacji analizowano na poziomie pełnego tekstu

- ⊗ **natalizumab** i.v.²⁸ w dawce 300 mg, podawany zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Tysabri[®]* oraz programem lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” (ICD-10 G 35);
- ⊗ **dowolny** – w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących fingolimod z natalizumabem włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie;
- ⊗ brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: roczna częstość rzutów, progresja choroby, zmiany w obrazie MRI;
- ⊕ **metodyka:** 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 praktycznej oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji²⁹), abstrakty konferencyjne stanowiące uzupełnienie wyników badań włączonych do analizy, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.³⁰

Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w bazach głównych:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;

²⁸ łac. *intravenous* – dożylnie

²⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

³⁰ po dokonaniu selekcji pełnych tekstów odnaleziono jedynie publikacje zawierające wyniki dotyczące skuteczności dla populacji RES RRMS, nie odnaleziono natomiast wyników dotyczących bezpieczeństwa w tej populacji; pełne teksty zostały zatem przeanalizowane powtórnie, w celu odnalezienia wyników dotyczących bezpieczeństwa w populacji chorych możliwie najbardziej zbliżonej do tej, której dotyczą wyniki skuteczności. W związku z tym przyjęto, że w analizie bezpieczeństwa zostaną włączone publikacje do badania *FREEDOMS* w populacji ogólnej RRMS. W ramach ponownej selekcji nie włączano natomiast publikacji dotyczących analizy w podgrupach (np. względem wcześniej stosowanego leczenia) oraz abstraktów konferencyjnych

⊕ **komparator:**

- ⊕ niezgodny z założonymi (rozdział 5), inny niż wyżej wymieniony;
- ⊕ w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących fingolimod i natalizumab oraz badań jednoramiennych kryterium to nie będzie uwzględniane;

⊕ **punkty końcowe:** niezgodne z założonymi;

- ⊕ **metodyka:** przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa fingolimodu:

- ⊕ **populacja:** chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego;
- ⊕ **interwencja:** fingolimod p.o. w dawce 0,5 mg przyjmowany zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Gilenya®*;
- ⊕ **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:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- ⊕ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 708 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 587 publikacji;
- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 54 publikacje;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 13 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 24 publikacje.

Włączono 1 badanie randomizowane (*FREEDOMS*) porównujące fingolimod z placebo, do którego w bazach głównych odnaleziono 8 publikacji (*Francis 2014* [83], *Kappos 2014* [85], *Kremenutzky 2014* [87], *Devonshire 2012* [81], *Radue 2012* [89], *Kappos 2010* [86] oraz abstrakty konferencyjne *Havrdova 2011*³¹ [84] i *Radue 2012a* [88]). Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano uzupełniające dane, dalej określane jako *Materiały od Zamawiającego*. W ramach przeglądu referencji włączono jedną publikację, tj. dokument wydany przez EMA w 2011 roku (*EMA 2011* [82]).

Do oceny skuteczności, bezpieczeństwa i opisu metodyki włączono łącznie 10 publikacji:

- ⊗ analiza skuteczności: *Devonshire 2012*, *Radue 2012a* oraz *Havrdova 2011*³²;
- ⊗ analiza bezpieczeństwa: *Francis 2014*, *Kappos 2014*, *EMA 2011*, *Kremenutzky 2014*, *Kappos 2010*;
- ⊗ opis metodyki badania: *Francis 2014*, *Kappos 2014*, *Kremenutzky 2014*, *Devonshire 2012*, *Radue 2012*, *EMA 2011*, *Kappos 2010*, abstrakty konferencyjne *Radue 2012a* i *Havrdova 2011*³³ oraz *Materiały od Zamawiającego*.

Nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa w populacji RES RRMS, dlatego zdecydowano w ramach analizy bezpieczeństwa wykorzystać dane dla populacji chorych

³¹ abstrakt konferencyjny i poster

³² j.w.

³³ j.w.

możliwie najbardziej zbliżonej do tej, której dotyczą wyniki skuteczności. Przyjęto, że w analizie bezpieczeństwa zostaną włączone jedynie publikacje do badania *FREEDOMS* (stanowiącego podstawę analizy skuteczności) w populacji ogólnej RRMS, której część stanowili chorzy na RES RRMS.

Należy podkreślić, że przedstawienie wyników w ramach porównania pośredniego badań *FREEDOMS* oraz *AFFIRM* (włączonego w ramach III etapu przeglądu, podrozdział 7.5.3) nie dotyczyłoby populacji RES, a jedynie szerszej populacji chorych (tj. RRMS ogółem). Dodatkowo, zgodnie z analizą charakterystyk populacji ogólnych RRMS w badaniach *FREEDOMS* oraz *AFFIRM* (załącznik 11.5), chorzy biorący udział w badaniu *AFFIRM* mieli znacznie większą objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T2 zależnych oraz objętość hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T1 zależnych. Z kolei mediana czasu od wystąpienia pierwszych objawów MS wynosiła 6,6 roku w grupie FIN (*FREEDOMS*) oraz 5 lat w grupie NAT (*AFFIRM*). Ponadto ponad 40% chorych w każdej z grup w badaniu *FREEDOMS* było uprzednio leczonych – dla porównania w badaniu *AFFIRM* wcześniejsze leczenie stosowało ok. 10% chorych w każdej z grup. Co więcej, porównanie w populacji ogólnej wiązałoby się z kolejnym ograniczeniem wynikającym z rozbieżnych odsetków chorych na RES wśród wszystkich chorych włączonych do badania (w badaniu *FREEDOMS* – 11,3% w grupie FIN oraz 8,9% w grupie PLC, w badaniu *AFFIRM* – 23,6% w grupie NAT oraz 19,4% w grupie PLC). W opinii analityków, różnice te są na tyle istotne, że zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa z badania *FREEDOMS* zarówno w I i w II linii ogółem (ponad 40% chorych uprzednio leczonych), jak i jedynie w I linii leczenia z wynikami z badania *AFFIRM* (ok. 10% chorych) wiązałoby się ze znacznymi ograniczeniami. Mając na uwadze rozbieżności wskazane powyżej, w opinii analityków, porównanie pośrednie mogłoby nie być miarodajne. Ponadto wiązałoby się z kolejnym ograniczeniem związanym z metodyką (tj. porównanie pośrednie).

Natomiast przedstawienie wyników z badań bezpośrednio porównujących fingolimod i natalizumab nie tylko dotyczyłoby szerszej populacji (RRMS ogółem), ale także w ramach tej populacji mogli nie być leczeni chorzy na RES RRMS. Co więcej, wyniki te pochodziłyby z badań obserwacyjnych o gorszej jakości niż badanie randomizowane *FREEDOMS*.

W opinii analityków wybrane rozwiązanie odnoszące się do oceny profilu bezpieczeństwa niesie ze sobą najmniej ograniczeń. Pozostałe opcje mogą okazać się mniej miarodajnymi wyznacznikami oceny profilu bezpieczeństwa fingolimodu.

Ze względu na fakt, że nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa w populacji RES RRMS, analitycy zdecydowali o przeprowadzeniu dodatkowej analizy porównawczej oceny bezpieczeństwa fingolimodu i natalizumabu w oparciu o dane ze stron FDA, EMA i URPLWMIPB będą dotyczyły zarówno fingolimodu, jak i natalizumabu (kryteria wyszukiwania dla natalizumabu zostaną opisane w rozdziale 7.5.2.). Celem dodatkowej analizy bezpieczeństwa było przedstawienie zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem obu leków.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 13 publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierających dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa fingolimodu. W ramach przeszukiwania bazy EMA odnaleziono publikacje wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) oraz Komitetu do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych (CHMP, ang. *Committee for medicinal products for human use*), przy czym nie przedstawiano w analizie zaleceń, które zostały już uwzględnione w najbardziej aktualnej wersji dokumentu ChPL dla fingolimodu.

Dodatkowo od Zamawiającego otrzymano okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*), który również został uwzględniony w dodatkowej analizie bezpieczeństwa. Ogółem do dodatkowej oceny bezpieczeństwa fingolimodu włączono 14 publikacji:

- ⊗ PSUR 2014 [110];
- ⊗ Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya® [99];
- ⊗ FDA 2015 [105];
- ⊗ URPLWMIPB 2015 [126];
- ⊗ URPLWMIPB 2013 [120];
- ⊗ URPLWMIPB 2012 [121];
- ⊗ URPLWMIPB 2012a [122];
- ⊗ URPLWMIPB 2012b [123];
- ⊗ CHMP 2015 [101];
- ⊗ CHMP 2015a [102];
- ⊗ CHMP 2015b [103];
- ⊗ PRAC 2015 [113];
- ⊗ PRAC 2015a [114];

⊗ *PRAC 2015b* [117].

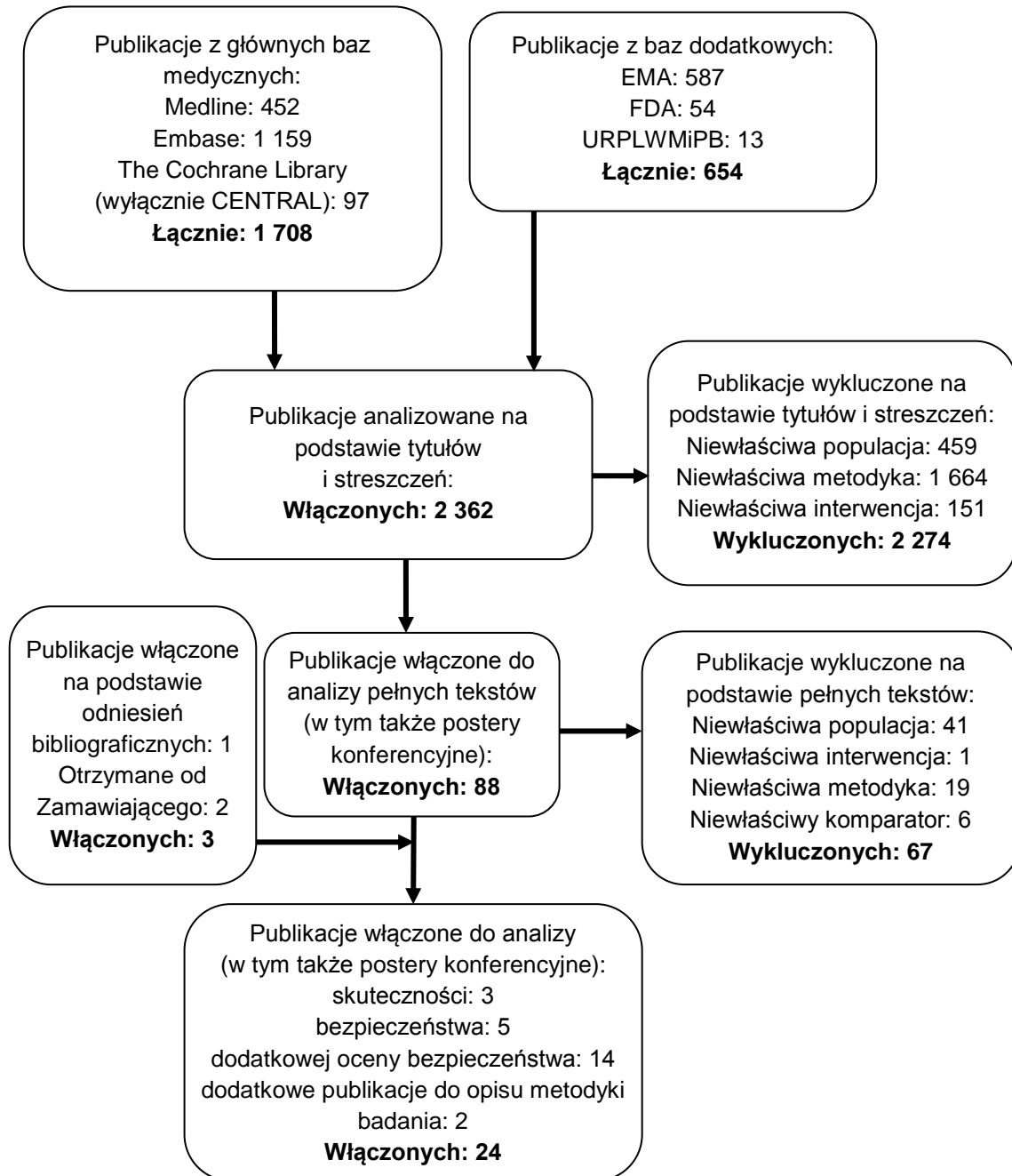
Dane od Zamawiającego zostaną dołączone przez Zamawiającego do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji w populacji docelowej.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 3 publikacje opisujące badania kliniczne, w fazie rekrutacji chorych. Dwa z tych badań oceniały porównanie fingolimodu z natalizumabem, natomiast jedno badanie było badaniem jednoramiennym. Wszystkie 3 badania w kryteriach włączenia uwzględniały populację RES RRMS, nie można jednak założyć, że tacy chorzy będą w rzeczywistości uczestniczyć w tych badaniach. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.1.

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 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 11.6.

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [38]

7.5. III etap przeglądu

Ze względu na fakt, że w II etapie przeglądu (szczegółowy opis etapu II zamieszczono w podrozdziale 7.4) nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących FIN vs NAT w populacji docelowej wykonano kolejny etap przeglądu.

W ramach II etapu przeglądu zidentyfikowano badanie *FREEDOMS* dla porównania FIN vs PLC, w ramach którego możliwe było wykorzystanie punktów końcowych dotyczących skuteczności w populacji RES RRMS³⁴. Odnaleziono także badanie *TRANSFORMS*³⁵ oceniające fingolimod w porównaniu z interferonem beta-1a w populacji RES RRMS. W związku z tym, w III etapie przeglądu wyszukiwano badania dla porównania NAT vs PLC lub NAT vs IFN beta-1a w populacji RES RRMS, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego FIN z NAT przez wspólną grupę referencyjną (PLC lub IFN beta-1a).

7.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (RRMS) oraz interwencji (natalizumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania randomizowane). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Strategię zawężono do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów (placebo, interferon beta-1a), gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących natalizumab z placebo lub interferonem beta-1a w populacji RES RRMS. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH *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, ot, ab, kw (w odniesieniu do

³⁴ w tak zdefiniowanej populacji docelowej nie była jednak możliwa ocena bezpieczeństwa (szczegółowy opis postępowania w ramach analizy bezpieczeństwa opisano w podrozdziale 7.4.3).

³⁵ w analizie nie zamieszczano szczegółowego opisu tego badania, ponieważ ostatecznie w III etapie nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego przez tę referencję

zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt). W pozostałych bazach wyszukiwanie zostało przeprowadzone we wszystkich polach.

Celem strategii było odnalezienie badań randomizowanych, w których porównywano natalizumab z placebo lub natalizumab z interferonem beta-1a w populacji RES RRMS, umożliwiającym wykonanie porównania pośredniego FIN z NAT.

Ze względu na fakt, że w ramach II etapu przeglądu odnaleziono badania umożliwiające wykonanie porównania pośredniego dla populacji RES RRMS jedynie w ramach oceny skuteczności, wiadomym było, że ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ramach analizy będzie wiązała się z ograniczeniami. Dlatego też zdecydowano o uzupełnieniu oceny bezpieczeństwa i przeszukaniu baz dodatkowych w celu odnalezienia danych dla natalizumabu. Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz handlowej natalizumabu. Ze względu na fakt, że w wyniku wstępnego przeszukiwania nie odnaleziono danych dla populacji RES RRMS, istniało znaczne prawdopodobieństwo, że dodatkowa ocena bezpieczeństwa w tak wąskiej populacji nie będzie możliwa. W związku z tym przyjęto, że dodatkowa ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona w populacji ogólnej RRMS (o ile nie zostaną odnalezione dane w populacji RES RRMS).

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.4.

7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia badań odnalezionych w bazach głównych:

- ⊗ **populacja**³⁶: chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI;
- ⊗ **interwencja**: natalizumab i.v. w dawce 300 mg, podawany zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Tysabri®* oraz *Programem lekowym leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*.
- ⊗ **komparator**:
 - ⊗ interferon beta-1a w podaniu domięśniowym w dawce 30 mikrogramów podawany zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Avonex®*³⁷;
 - ⊗ placebo;
- ⊗ **punkty końcowe**: punkty końcowe zbieżne z punktami końcowymi analizowanymi w populacji RES RRMS w badaniach odnalezionych w II etapie przeglądu;
- ⊗ **metodyka**: metodyka badań odpowiadająca metodyce badań odnalezionych w II etapie przeglądu: badanie randomizowane z grupą kontrolną (NAT vs PLC lub NAT vs IFN beta-1a) (ocena skuteczności klinicznej), abstrakty konferencyjne stanowiące uzupełnienie wyników badań włączonych do analizy, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w bazach głównych:

- ⊗ **populacja**: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego;
- ⊗ **interwencja**: inna niż wyżej wymieniona;

³⁶ abstrakty włączano nawet, jeśli postać RRMS nie została dokładnie zdefiniowana, kryterium populacji analizowano na poziomie pełnego tekstu

³⁷ w czasie przeprowadzania II etapu odnaleziono badania porównujące fingolimod z interferonem beta-1a, dlatego podczas III etapu przeglądu potencjalną wspólną referencją był także interferon beta-1a

- ⊕ **komparator:** inny niż wyżej wymienione;
- ⊕ **punkty końcowe:** niezgodne z punktami końcowymi analizowanymi w badaniach odnalezionych w II etapie przeglądu;
- ⊕ **metodyka:** inna niż wyżej wymieniona, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa natalizumabu:

- ⊕ **populacja:** chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego;
- ⊕ **interwencja:** natalizumab i.v. w dawce 300 mg, podawany zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Tysabri®* oraz *Programem lekowym leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*;
- ⊕ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa natalizumabu, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- ⊕ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.

7.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library³⁸) odnaleziono 234 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 799 publikacji;
- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 76 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLWMIpB, w której odnaleziono 8 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 22 publikacje.

Włączono 1 badanie randomizowane (*AFFIRM*) porównujące natalizumab z placebo, do którego w bazach głównych odnaleziono 8 publikacji (*Kappos 2013* [93], *Phillips 2011* [95], *Havrdova 2009* [91], *Hutchinson 2009* [91], *Rudick 2009* [97], *Miller 2007* [94], *Polman 2006* [96] i *Soon 2006* [98]). W ramach przeglądu referencji włączono jedną publikację, tj. dokument wydany w 2012 roku przez AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce) – *Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml) EAN: 5909990084333 w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsiałym (ICD-10 G35.0)”. Analiza weryfikacyjna* (dalej nazywany jako AWA 2012), z którego wykorzystano upublicznione dane (dalej określane jako AWA 2012 [90]).

Do oceny skuteczności i opisu metodyki włączono łącznie 9 publikacji:

- ⊗ analiza skuteczności: *Hutchinson 2009* i *AWA 2012*;
- ⊗ opis metodyki badania: *Kappos 2013*, *AWA 2012*, *Phillips 2011*, *Havrdova 2009*, *Hutchinson 2009*, *Rudick 2009*, *Miller 2007*, *Polman 2006* i *Soon 2006*.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIpB odnaleziono 13 publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierających dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa natalizumabu.

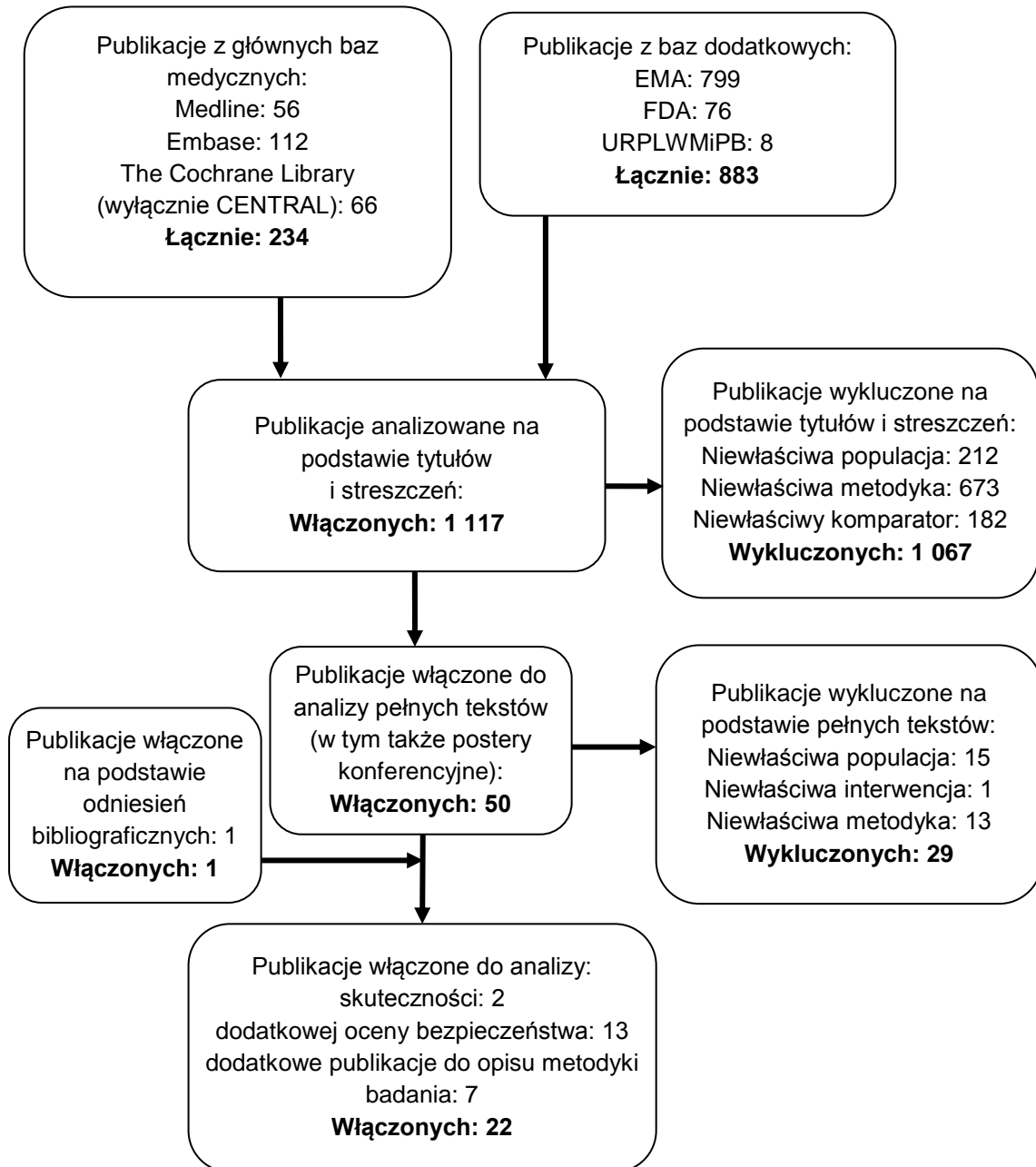
³⁸ uwzględniono publikacje jedynie z bazy CENTRAL

Ogółem do dodatkowej oceny bezpieczeństwa natalizumabu włączono następujące publikacje:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri*® [100];
- ⊗ *FDA 2008* [109];
- ⊗ *FDA 2006* [107];
- ⊗ *FDA 2006a* [108];
- ⊗ *FDA 2015* [107];
- ⊗ *URPLWMIPB 2008* [124];
- ⊗ *URPLWMIPB 2008a* [125];
- ⊗ *CHMP 2015c* [104];
- ⊗ *PRAC 2015c* [115];
- ⊗ *PRAC 2015d* [118];
- ⊗ *PRAC 2015e* [116];
- ⊗ *PRAC 2014* [111];
- ⊗ *PRAC 2014a* [112].

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). 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 11.6.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [38]

7.6. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [22]. W załączniku 11.7 przedstawiono wzory skali (Tabela 69).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE³⁹ [20] (Tabela 70).

7.7. Analiza statystyczna

Skuteczność stosowania fingolimodu w porównaniu z natalizumabem (oraz fingolimodu w porównaniu z placebo w przypadku oceny bezpieczeństwa) porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. biegunka) 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. roczna częstość rzutów) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)⁴⁰ 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 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

³⁹ ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

⁴⁰ 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. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

Porównanie pośrednie fingolimodu z natalizumabem wykonano metodą Buchera [51].

Przykłady interpretacji parametrów

W przypadku negatywnego punktu końcowego wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej. Przykładowo dla punktu końcowego zapalenie oskrzeli parametr OR wyniósł 2,34 (95% CI: 1,25; 4,36), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej fingolimodem jest 2,34 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie na niekorzyść grupy badanej.

Wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 również wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej. Przykładowo, dla tego samego punktu końcowego, parametr RD wyniósł 0,04 (95% CI: 0,01; 0,08), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia w grupie FIN jest o 4% większe niż w grupie PLC. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie na niekorzyść grupy badanej.

Wartość parametru NNH dla tego punktu końcowego wyniosła 25 (95% CI: 12; 100). Oznacza to, że poddanie 25 chorych terapii fingolimodem zamiast placebo, może wiązać się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku zapalenia oskrzeli w czasie 24 miesięcy.

W odniesieniu do parametru HR nie odnotowano w ramach analizy istotnych statystycznie różnic między grupami, w związku z czym nie zamieszczano jego szczegółowej interpretacji.

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 10.
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	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
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Źródło: opracowanie własne

7.8. Włączone badania pierwotne

7.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie dla porównania FIN vs PLC (badanie *FREEDOMS*) oraz jedno badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie dla porównania NAT vs PLC (badanie *AFFIRM*). W obu badaniach obserwacja chorych przeprowadzana była do 24 miesięcy.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w obu 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 na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Zarówno w badaniu *FREEDOMS*, jak i w badaniu *AFFIRM* uczestniczyli dorośli chorzy na RRMS. Do badania *FREEDOMS* zakwalifikowano chorych, u których wystąpił co najmniej 1 rzut choroby w czasie ostatniego roku lub co najmniej 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat, a stan niepełnosprawności wg skali EDSS wynosił od 0 do 5,5. Kryteria włączenia chorych do badania *AFFIRM* obejmowały natomiast wystąpienie co najmniej 1 potwierzonego rzutu choroby w czasie ostatniego roku oraz stan niepełnosprawności wg skali EDSS wynoszący od 0 do 5,0. Średni stan niepełnosprawności w skali EDSS u chorych włączonych do badania był zbliżony w grupach badanych i kontrolnych w badaniu *FREEDOMS* i *AFFIRM*. Wynosił on 2,3 i 2,5 oraz 2,3 i 2,3 punktu, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej w badaniu *FREEDOMS* i *AFFIRM*.

W badaniu *FREEDOMS* analizowano także wyniki w populacji RES RRMS definiowanej jako obecność co najmniej jednej zmiany Gd+ w chwili kwalifikacji do badania i wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w roku poprzedzającym kwalifikację. W badaniu *AFFIRM* przedstawiono natomiast wyniki dla chorych na RRMS o wysokiej aktywności definiowaną jako wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz obecność co najmniej jednej zmiany oznaczonej gadolinem w obrazach T1-zależnych w chwili włączenia do badania (ze względu na zbieżność definicji populacji RES oraz populacji z wysoką aktywnością choroby, w dalszej części analizy w obu badaniach populacje te określano jako RES RRMS).

Liczebność populacji ogólnej w obu badaniach była stosunkowo wysoka. W badaniu *FREEDOMS* uczestniczyło 425 chorych w grupie badanej i 418 chorych w grupie kontrolnej. Natomiast w badaniu *AFFIRM* liczebność grupy badanej i kontrolnej wynosiła odpowiednio 627 i 315 chorych. Spośród populacji ogólnej RRMS w badaniu *FREEDOMS* populacja RES RRMS stanowiła 11,3% (48 chorych) grupy badanej oraz 8,9% (37 chorych) grupy kontrolnej, natomiast w badaniu *AFFIRM* 23,6% (148 chorych) grupy badanej oraz 19,4% (61 chorych) grupy kontrolnej. W obu badaniach włączonych dla analizy chorzy w populacji RES RRMS byli uprzednio nieleczeni.

W badaniu *FREEDOMS* interwencję badaną stanowił fingolimod p.o. w dawce 0,5 mg, podawany raz na dobę, natomiast w badaniu *AFFIRM* w ramach interwencji badanej podawano chorym co 4 tygodnie natalizumab i.v. w dawce 300 mg. W ramach interwencji kontrolnej w obu badaniach chorzy otrzymywali placebo. Ponadto zarówno w badaniu *AFFIRM*, jak i badaniu *FREEDOMS* chorzy w przypadku rzutu choroby mogli otrzymać metylprednizolon podawany przez 3-5 dni w dawce do 1000 mg/dzień.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 11.5).

Tabela 11.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
FIN vs PLC							
<i>FREEDOMS</i>	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	24 miesiące	Dorośli chorzy na RRMS, u których wystąpił ≥ 1 rzut choroby w czasie ostatniego roku lub ≥ 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat, a stan niepełnosprawności wg skali EDSS wynosi od 0 do 5,5. W badaniu analizowano także wyniki dla chorych na RES RRMS definiowanej jako obecność co najmniej jednej zmiany Gd+ w obrazach T1-zależnych w chwili kwalifikacji do badania i wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w roku poprzedzającym kwalifikację	Grupa badana N=425 (w tym 48 (11,3%) chorych na RES RRMS) Grupa kontrolna N=418 (w tym 37 (8,9%) chorych na RES RRMS)	Fingolimod 0,5 mg raz na dobę, p.o.	Placebo, raz na dobę, p.o.
NAT vs PLC							
<i>AFFIRM</i>	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	24 miesiące	Dorośli chorzy na RRMS, u których wystąpił ≥ 1 potwierdzony rzut choroby w czasie ostatniego roku, a stan niepełnosprawności wg skali EDSS wynosi od 0 do 5,0. W badaniu analizowano także wyniki dla chorych na RES RRMS definiowanej jako wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz obecność co najmniej jednej zmiany Gd+ w obrazach T1-zależnych w chwili kwalifikacji do badania	Grupa badana N=627 (w tym 148 (23,6%) chorych na RES RRMS) Grupa kontrolna N=315 (w tym 61 (19,4%) chorych na RES RRMS)	Natalizumab i.v. w dawce 300 mg, podawany co 4 tygodnie	Placebo i.v., podawane co 4 tygodnie
Leczenie wspomagające: w przypadku rzutu choroby w zależności od decyzji lekarza neurologa, chorym podawano metylprednizolon w dawce 1000 mg/dzień przez 3-5 dni.							

Źródło: opracowanie własne

7.8.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano punkty końcowe dotyczące skuteczności w populacji RES RRMS z badań *FREEDOMS* i *AFFIRM*, na podstawie których możliwe było wykonanie porównania pośredniego FIN vs NAT, dla którego wspólną referencję stanowiło PLC, tj.:

- ⊕ roczna częstość rzutów;
- ⊕ skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji MS;
- ⊕ liczba chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją MS;
- ⊕ liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd;
- ⊕ liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych.

W populacji RES RRMS nie odnaleziono punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa umożliwiających wykonanie porównania pośredniego FIN vs NAT, dlatego ocena bezpieczeństwa w populacji docelowej nie była możliwa.

Analiza bezpieczeństwa została zatem przedstawiona w szerszej populacji niż populacja docelowa (RRMS ogółem) na podstawie porównania FIN vs PLC. Rozwiązanie to, zdaniem analityków, stanowiło najmniej ograniczeń (szczegółowe wyjaśnienie znajduje się w rozdziale 7.3.37.4.3).

W ramach analizy bezpieczeństwa rozpatrywano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ wyłącznie w I linii leczenia:
 - ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - ⊕ zdarzenia niepożądane,
- ⊕ w I i II linii leczenia:
 - ⊕ zgon;
 - ⊕ działania niepożądane;
 - ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - ⊕ zdarzenia niepożądane.

Zarówno analiza skuteczności, jak i bezpieczeństwa w obu badaniach obejmowała ten sam okres obserwacji, tj. 24 miesiące.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie punktów końcowych analizowanych w badaniach włączonych do analizy (Tabela 12) oraz ich definicje, interpretację i określenie istotności klinicznej (Tabela 13).

Tabela 12.
Punkty końcowe oceniane w badaniach *FREEDOMS* oraz *AFFIRM*

Punkt końcowy		<i>FREEDOMS</i>	<i>AFFIRM</i>
Populacja RES RRMS	Roczna częstość rzutów	Oceniano w czasie 24 miesięcy	
	Skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji MS		
	Liczba chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją MS		
	Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd		
	Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych		
Populacja RRMS	Profil bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 24 miesięcy	n/d

Źródło: opracowanie własne

Tabela 13.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *FREEDOMS* oraz *AFFIRM*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
ARR ⁴¹	<i>FREEDOMS</i>	Roczną częstość rzutów definiowano jako liczbę potwierdzonych rzutów na rok. Rzuty oceniał neurolog w czasie 7 dni od wystąpienia objawów. Rzut potwierdzano, jeśli objawom towarzyszył wzrost o co najmniej 0,5 punktu w skali EDSS, o co najmniej 1 punkt w dwóch układach czynnościowych skali UC lub o co najmniej 2 punkty w jednym układzie czynnościowym (oprócz jelit/pęcherza lub mózgu).	Niższy wynik świadczy o wyższej skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono informacji odnośnie istotności klinicznej.
	<i>AFFIRM</i>	Liczba rzutów na rok. Rzut definiowano jako nowe lub nawracające objawy neurologiczne, niezwiązane z gorączką lub zakażeniem, trwające co najmniej 24 godziny, którym towarzyszą nowe neurologiczne objawy przedmiotowe.		
Utrwalona progresja MS	<i>FREEDOMS</i>	Wzrost o 1 pkt w skali EDSS (lub o 0,5 pkt u chorych z początkowym wynikiem w skali EDSS 5,5 pkt), potwierdzony po 3 miesiącach, przy jednoczesnym braku rzutu w czasie oceny oraz wszystkich wynikach w podskalach EDSS spełniających kryteria progresji niepełnosprawności.	Niższy wynik świadczy o wyższej skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono informacji odnośnie istotności klinicznej.

⁴¹ ang. *annual relapse rate* – roczna częstość rzutów

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>AFFIRM</i>	Wzrost o co najmniej 1 pkt w skali EDSS u chorych z początkowym wynikiem co najmniej 1 punkt w skali EDSS lub o co najmniej 1,5 punktu u chorych z początkowym wynikiem 0 w skali EDSS, utrzymujący się przez 12 tygodni.		

Źródło: opracowanie własne

7.8.3. Ocena homogeniczności

W powyższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe zestawienia, na podstawie których porównano badania pod względem metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych.

Należy uznać, że badanie *FREEDOMS* oraz *AFFIRM* cechuje wysoka homogeniczność. Zarówno metodyka, jak i okres obserwacji w tych badaniach są jednakowe (badania randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe przeprowadzone w 24-miesięcznym okresie obserwacji). W obu badaniach udział wzięli dorośli chorzy na RRMS z co najmniej jednym rzutem choroby w czasie ostatniego roku. Należy jednak przede wszystkim podkreślić, że definicje populacji chorych na RES RRMS, stanowiących część chorych w tych badaniach, były zbieżne. Dodatkowo w obu badaniach populacja RES RRMS poddawana była terapii w ramach I linii leczenia.

Należy uznać, że definicje punktów końcowych w obu badaniach były stosunkowo zbieżne. W przypadku definicji utrwalonej progresji stwardnienia rozsianego odnotowano pewne różnice, przy czym wskazuje się, że definicja przyjęta w badaniu *FREEDOMS* była bardziej konserwatywna niż w badaniu *AFFIRM*, co przemawia na korzyść fingolimodu.

W związku z powyższym, homogeniczność badań *FREEDOMS* i *AFFIRM*, w ocenie analityków, można uznać jako wysoką, gdyż nie stwierdzono znaczących rozbieżności w odniesieniu do żadnego z analizowanych czynników.

7.9. Ocena skuteczności FIN na podstawie porównania pośredniego z NAT w populacji RES RRMS

Skuteczność FIN w porównaniu z NAT (przez wspólną referencję – PLC) została oceniona na podstawie porównania pośredniego punktów końcowych z badań *FREEDOMS* (publikacja *Devonshire 2012* oraz abstrakty konferencyjne *Havrdova 2011*⁴² i *Radue 2012a*), oraz *AFFIRM* (publikacje *Hutchinson 2009*, *AWA 2012*). W obu badaniach okres obserwacji wynosił 24 miesiące. W ramach porównania pośredniego możliwe było przedstawienie wyników dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ roczna częstość rzutów;
- ⊗ skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji MS;
- ⊗ liczba chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją MS;
- ⊗ liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd;
- ⊗ liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych.

Uwzględnienie innych punktów końcowych z analizowanych badań, nie było możliwe, ponieważ były to jedyne zbieżne punkty końcowe rozpatrywane w populacji RES RRMS w badaniach *FREEDOMS* i *AFFIRM*. Powodem rozbieżności był m.in. odmienny sposób prezentacji danych w badaniach.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.9.1. Roczna częstość rzutów

Zarówno fingolimod, jak i natalizumab skutecznie redukował roczną częstość rzutów. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

⁴² abstrakt konferencyjny i poster

Tabela 14.

Porównanie pośrednie rocznej częstości rzutów w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Devonshire 2012*) oraz *AFFIRM* (publikacja *Hutchinson 2009*)

Punkt końcowy	FREEDOMS (Devonshire 2012)					AFFIRM (Hutchinson 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	FIN		PLC		MD (95% CI)	NAT		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Rzut/rok (SD)	N	Rzut/rok (SD)	N		Rzut/rok (SD)	N	Rzut/rok (SD)	N			
ARR	0,24 (0,42)	48	0,74 (0,97)	37	-0,50 (-0,83; -0,17)	0,28 (b/d)	148	1,46 (b/d)	61	-1,18 (-1,88; -0,48)*	0,68 (-0,09; 1,45)	NIE

*źródło przedziału ufności na podstawie AWA 2012

Źródło: opracowanie własne

7.9.2. Utrwalona progresja stwardnienia rozсіяnego

7.9.2.1. Skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji stwardnienia rozсіяnego

W czasie 24 miesięcy nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupami w przypadku prawdopodobieństwa wystąpienia utrwalonej przez 12 tygodni progresji stwardnienia rozсіяnego.

Dodatkowo należy wskazać, że definicje analizowanego punktu końcowego różniły się w badaniu *FREEDOMS* oraz *AFFIRM* (definicje zostały przedstawione w podrozdziale 7.8.2). Analiza *post-hoc* [4], której celem było porównanie redukcji prawdopodobieństwa wystąpienia utrwalonej progresji MS (RRMS ogółem), w zależności od przyjętych definicji, wykazała, że redukcja ta byłaby większa w badaniu *FREEDOMS*, gdyby przyjąć definicję dla tego punktu końcowego z badania *AFFIRM*. Pierwotnie redukcja ta w badaniu *FREEDOMS* wynosiła 30% dla porównania FIN vs PLC, a po zastosowaniu do tego punktu końcowego definicji z badania *AFFIRM* redukcja ta wzrosła do 36%. Oznacza to, że definicja przyjęta w badaniu *FREEDOMS* była bardziej konserwatywna niż w badaniu *AFFIRM*, co przemawia na korzyść fingolimodu.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono poniżej.

Tabela 15.

Porównanie pośrednie prawdopodobieństwa utrwalonej przez 12 tygodni progresji stwardnienia rozlanego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Devonshire 2012*) oraz *AFFIRM* (publikacja *Hutchinson 2009*)

Punkt końcowy	<i>FREEDOMS (Devonshire 2012)</i>			<i>AFFIRM (Hutchinson 2009)</i>			Wynik porównania pośredniego	
	FIN	PLC	HR (95% CI)	NAT	PLC	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	N	N		N	N			
Skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji MS	48	37	0,73 (0,25; 2,07)	148	61	0,47 (0,24; 0,93)	1,55 (0,44; 5,45)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.9.2.2. Liczba chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją stwardnienia rozsianego

Istotnych statystycznie różnic między grupami otrzymującymi FIN i NAT nie wykazano także w przypadku częstości występowania utrwalonej przez 12 tygodni progresji stwardnienia rozsianego w czasie 24 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono poniżej.

Tabela 16.

Porównanie pośrednie liczby chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją stwardnienia rozlanego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Devonshire 2012*) oraz *AFFIRM* (publikacja *Hutchinson 2009*)

Punkt końcowy	<i>FREEDOMS (Devonshire 2012)*</i>				<i>AFFIRM (Hutchinson 2009)</i>				Wynik porównania pośredniego			
	FIN		PLC		OR/RD (95% CI)	NAT		PLC		OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Liczba chorych z utrwaloną przez 12 tyg. progresją MS	7 (14,6)	48	8 (21,6)	37	OR=0,62 (0,20; 1,90) RD=-0,07 (-0,24; 0,10)	21 (14,2)	148	18 (29,5)	61	OR=0,40 (0,19; 0,81) RD=-0,15 (-0,28; -0,03)	OR=1,55 (0,41; 5,91) RD=0,08 (-0,13; 0,29)	NIE

*obliczono na podstawie estymowanego odsetka chorych bez utrwalonej przez 12 tygodni progresji stwardnienia rozlanego, tj. 84,7% (95% CI: 74,3; 95,2) w grupie FIN oraz 78,9 (64,9; 92,8) w grupie PLC

Źródło: opracowanie własne

7.9.3. Zmiany w obrazie MRI

7.9.3.1. Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami FIN i NAT w przypadku liczby zmian widocznych po wzmocnieniu Gd.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 17.

Porównanie pośrednie średniej liczby zmian widocznych po wzmocnieniu Gd w czasie 24 miesięcy na podstawie badań *FREEDOMS* (abstrakt konferencyjny *Havrdova 2011*) i *AFFIRM* (publikacja *Hutchinson 2009*)

Punkt końcowy	FREEDOMS (<i>Havrdova 2011</i>)					AFFIRM (<i>Hutchinson 2009</i>)					Wynik porównania pośredniego	
	FIN		PLC		MD (95% CI)	NAT		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd	0,55 [^] (1,71)	40 [*]	1,4 [^] (4,11) ^{**}	30 [*]	-0,85 (-2,41; 0,71)	0,5 (2,80)	148	3,2 (7,40)	61	-2,70 (-4,61; -0,79)	1,85 (-0,62; 4,32)	NIE

[^]wynik estymowany

^{*} chorzy, u których badanie obrazowe wykonano mniej niż 30 dni od daty przyjęcia ostatniej dawki leku steroidowego zostali wykluczeni z analizy

^{**}w abstrakcie konferencyjnym *Radue 2012a* średnia liczba zmian w grupie PLC wynosiła 1,29

Źródło: opracowanie własne

7.9.3.2. Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych

W czasie 24 miesięcy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do liczby nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 18.

Porównanie pośrednie średniej liczby nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych w czasie 24 miesięcy na podstawie badań *FREEDOMS* (abstrakt konferencyjny *Havrdova 2011*) i *AFFIRM* (publikacja *Hutchinson 2009*)

Punkt końcowy	<i>FREEDOMS (Havrdova 2011)</i>					<i>AFFIRM (Hutchinson 2009)</i>					Wynik porównania pośredniego	
	FIN		PLC		MD (95% CI)	NAT		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych	6,3 [^] (10,81)	40	17,2 [^] (29,30)	30	-10,90 (-21,91; 0,11)	4,2 (17,80)	148	19,1 (23,60)	61	-14,90 (-21,48; -8,32)	4,00 (-8,83; 16,83)	NIE

[^]wynik estymowany

Źródło: opracowanie własne

7.10. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność FIN w porównaniu z NAT oceniono na podstawie porównania pośredniego (dla którego wspólną referencją stanowiło PLC) punktów końcowych z badań *FREEDOMS* (publikacja *Devonshire 2012* oraz abstrakty konferencyjne *Havrdova 2011*⁴³ i *Radue 2012a*) oraz *AFFIRM* (publikacje *Hutchinson 2009* oraz *AWA 2012*). W obu badaniach okres obserwacji wynosił 24 miesiące. W ramach analizy możliwe było przedstawienie wyników dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ roczna częstość rzutów;
- ⊕ skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji MS;
- ⊕ liczba chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją MS;
- ⊕ liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd;
- ⊕ liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oceniono według zaleceń GRADE [20].

Zarówno w metodyce badania *FREEDOMS*, jak i badania *AFFIRM* nie odnaleziono poważnych ograniczeń, które rzutowałyby na jakość danych. Oba badania były randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, ze stosunkowo wysoką liczebnością grup. Nie odnotowano także błędów związanych z kwalifikacją chorych do badania, a utrata chorych była dokładnie raportowana, w związku z czym jakość danych z powyższych badań należy uznać za wysoką.

Zgodnie z zaleceniami GRADE w przypadku, gdy prezentowane wyniki nie pochodzą z porównania bezpośredniego, po rozważeniu w jakim stopniu uzyskane wyniki obarczone są ryzykiem błędu systematycznego, ich jakość powinna zostać obniżona. Mając na uwadze wszystkie ograniczenia badań włączonych do pośredniego porównania skuteczności FIN oraz NAT, uznano, że jakość wyników dla wykonanego porównania pośredniego należy ocenić jako średnią.

⁴³ abstrakt konferencyjny i poster

Waga wszystkich analizowanych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna, gdyż są one miarodajnymi wyznacznikami skuteczności fingolimodu w populacji docelowej.

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego można wskazać, że fingolimod i natalizumab działają ze zbliżoną skutecznością, ponieważ w odniesieniu do żadnego z punktów końcowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między tymi lekami. Dodatkowo należy podkreślić, że natalizumab, zgodnie z wnioskami wytycznych oraz rekomendacji polskich i zagranicznych, jest lekiem o udowodnionej skuteczności w populacji RES RRMS (lek ten jest również finansowany m.in. w Polsce). Zatem brak różnic dla porównania FIN vs NAT wskazuje, że podobne wnioski można wyciągnąć także w przypadku fingolimodu. Z uwagi na brak znamienych statystycznie różnic nie jest możliwe odniesienie się do siły interwencji fingolimodu. Nie odnaleziono także danych umożliwiających określenie istotności klinicznej wyników dla analizowanych punktów końcowych.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników porównania pośredniego skuteczności FIN vs NAT (Tabela 19) wraz z oceną jakości wyników oraz wagą punktów końcowych.

Tabela 19.
Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania fingolimodu względem natalizumabu

Punkt końcowy	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD/HR (95% CI)	RD (95% CI)		
Roczna częstość rzutów	MD=0,68 (-0,09; 1,45)	n/d	Średnia	Krytyczna
Skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji MS	HR=1,55 (0,44; 5,45)	n/d	Średnia	Krytyczna
Liczba chorych z utrwaloną przez 12 tyg. progresją MS	OR=1,55 (0,41; 5,91)	RD=0,08 (-0,13; 0,29)	Średnia	Krytyczna
Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd	MD=1,90 (-0,57; 4,37)	n/d	Średnia	Krytyczna
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych	MD=4,00 (-8,83; 16,83)	n/d	Średnia	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne

7.11. Ocena bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RRMS – I linia leczenia

Analizę bezpieczeństwa u chorych uprzednio nieleczonych przeprowadzono w populacji ogólnej RRMS dla porównania FIN vs PLC na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kremenutzky 2014*). W I linii leczenia w ramach analizy bezpieczeństwa analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Według Cochrane Handbook [21] 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.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.11.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większego odsetka chorych w grupie PLC niż w grupie FIN, jednak różnica między grupami była nieistotna statystycznie. Zdarzenia te nie występowały częściej niż u 10% chorych w grupie FIN.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kremenutzky 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kremenutzky 2014</i>)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	22 (9,0)	244	32 (12,9)	249	0,67 (0,38; 1,19)	-0,04 (-0,09; 0,02)	NIE

Źródło: opracowanie własne

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości chorych, tj. 93,4% w grupie FIN oraz u 91,6% w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Do najczęściej występujących zdarzeń (tj. u co najmniej 10% chorych) w grupie FIN zaliczono zapalenie nosogardzieli (26,2%), ból głowy (23,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (18,4%), zakażenie wirusem grypy (13,9%), ból pleców (13,1%), biegunkę (11,1%), zwiększoną aktywność ALAT (11,1%) oraz zmęczenie (10,2%). Z kolei w grupie PLC wśród najczęściej występujących zdarzeń należy wymienić zapalenie nosogardzieli (26,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (19,3%), ból głowy (18,5%) i zakażenie dróg moczowych (11,2%).

Istotne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść FIN odnotowano jedynie w przypadku migreny, biegunki, bólu pleców, wzrostu aktywności ALAT oraz GGT.

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowe zestawienie wyników.

7.11.2. Zdarzenia niepożądane

Tabela 21.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kremenutzky 2014*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane ogółem									
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kremenutzky 2014</i>)	Zdarzenia niepożądane ogółem	228 (93,4)	244	228 (91,6)	249	1,31 (0,67; 2,58)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kremenutzky 2014</i>)	Zapalenie oskrzeli	19 (7,8)	244	11 (4,4)	249	1,83 (0,85; 3,92)	0,03 (-0,01; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne									
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kremenutzky 2014</i>)	Depresja	19 (7,8)	244	16 (6,4)	249	1,23 (0,62; 2,45)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
	Bezsennać	7 (2,9)	244	9 (3,6)	249	0,79 (0,29; 2,15)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Zaburzenia snu	5 (2,0)	244	3 (1,2)	249	1,72 (0,41; 7,26)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kremenutzky 2014</i>)	Ból głowy	57 (23,4)	244	46 (18,5)	249	1,35 (0,87; 2,08)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	13 (5,3)	244	10 (4,0)	249	1,35 (0,58; 3,13)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	Migrena	9 (3,7)	244	2 (0,8)	249	4,73 (1,01; 22,12)	0,03 (0,003; 0,05)	33 (20; 333)	TAK
	Zaburzenia pamięci	1 (0,4)	244	3 (1,2)	249	0,34 (0,03; 3,27)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca									
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kremenutzky 2014</i>)	Duszność	15 (6,1)	244	8 (3,2)	249	1,97 (0,82; 4,74)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>FREEDOMS</i> (Kremenchutzky 2014)	Zapalenie nosogardzieli	64 (26,2)	244	66 (26,5)	249	0,99 (0,66; 1,47)	-0,003 (-0,08; 0,08)	n/d	NIE
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	45 (18,4)	244	48 (19,3)	249	0,95 (0,60; 1,49)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
	Zakażenie wirusem grypy	34 (13,9)	244	22 (8,8)	249	1,67 (0,95; 2,95)	0,05 (-0,005; 0,11)	n/d	NIE
	Kaszel	22 (9,0)	244	20 (8,0)	249	1,13 (0,60; 2,14)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
	Zapalenie zatok	17 (7,0)	244	12 (4,8)	249	1,48 (0,69; 3,17)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>FREEDOMS</i> (Kremenchutzky 2014)	Biegunka	27 (11,1)	244	14 (5,6)	249	2,09 (1,07; 4,09)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK
	Ból jamy ustnej i gardła	19 (7,8)	244	19 (7,6)	249	1,02 (0,53; 1,98)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
	Nudności	16 (6,6)	244	20 (8,0)	249	0,80 (0,41; 1,59)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
	Ból nadbrzusza	10 (4,1)	244	7 (2,8)	249	1,48 (0,55; 3,95)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
	Ból brzucha	9 (3,7)	244	8 (3,2)	249	1,15 (0,44; 3,04)	0,00 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
<i>FREEDOMS</i> (Kremenchutzky 2014)	Wysypka	6 (2,5)	244	7 (2,8)	249	0,87 (0,29; 2,63)	-0,004 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
<i>FREEDOMS</i> (Kremenchutzky 2014)	Ból pleców	32 (13,1)	244	17 (6,8)	249	2,06 (1,11; 3,82)	0,06 (0,01; 0,12)	16 (8; 100)	TAK
	Ból kończyn	15 (6,1)	244	16 (6,4)	249	0,95 (0,46; 1,97)	-0,003 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
	Ból stawów	12 (4,9)	244	16 (6,4)	249	0,75 (0,35; 1,63)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
<i>FREEDOMS</i> (Kremenchutzky 2014)	Zakażenie dróg moczowych	19 (7,8)	244	28 (11,2)	249	0,67 (0,36; 1,23)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
	Zapalenie pęcherza moczowego	4 (1,6)	244	8 (3,2)	249	0,50 (0,15; 1,69)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
	Parcie na mocz	1 (0,4)	244	4 (1,6)	249	0,25 (0,03; 2,27)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>FREEDOMS</i> (Kremenchutzky 2014)	Zmęczenie	25 (10,2)	244	23 (9,2)	249	1,12 (0,62; 2,04)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Badania diagnostyczne									
<i>FREEDOMS</i> (Kremenchutzky 2014)	Wzrost aktywność ALAT	27 (11,1)	244	10 (4,0)	249	2,97 (1,41; 6,29)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
	Wzrost aktywności GGT	11 (4,5)	244	3 (1,2)	249	3,87 (1,07; 14,05)	0,03 (0,004; 0,06)	33 (16; 250)	TAK
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
<i>FREEDOMS</i> (Kremenchutzky 2014)	Upadek	3 (1,2)	244	5 (2,0)	249	0,61 (0,14; 2,57)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12. Ocena bezpieczeństwa FIN vs PLC w populacji RRMS – I i II linia leczenia

W I i II linii leczenia analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ogólnej RRMS dla porównania FIN vs PLC na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacje *Francis 2014*, *Kappos 2014*, *Kappos 2010* oraz *EMA 2011*). W ramach analizy bezpieczeństwa w I i II linii leczenia analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ zgon;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.12.1. Zgon

Nie odnotowano przypadków zgonu w grupie FIN, natomiast w grupie PLC odnotowano dwa zgony (jeden zgon spowodowany był zatorowością płucną, natomiast drugi wypadkiem drogowym). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 22.

Częstość występowania zgonów w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kappos 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos 2010</i>)	Zgon	0 (0,0)	425	2 (0,5)*	418	0,13 (0,01; 2,13)	-0,005 (-0,01; 0,003)	NIE

*jeden zgon spowodowany zatorowością płucną, drugi spowodowany wypadkiem drogowym

Źródło: opracowanie własne

7.12.2. Działania niepożądane

W badaniu *FREEDOMS* w żadnej z grup nie odnotowano przypadków toksyczności wątroby o ciężkim nasileniu spowodowanej leczeniem.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (Kappos 2014)</i>	Toksyczność wątroby o ciężkim nasileniu	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie FIN oraz PLC, odpowiednio 10,1% i 13,4%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	43 (10,1)	425	56 (13,4)	418	0,73 (0,48; 1,11)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.1. Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do żadnego z ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych. Ciężkie zakażenia ogółem wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach (<2%). Zakażenia o ciężkim nasileniu ogółem również odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie FIN oraz PLC (ok. 3%).

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 25.

Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacje Kappos 2014 i Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (Kappos 2014)</i>	Zakażenia o ciężkim nasileniu ogółem	12 (2,8)	425	13 (3,1)	418	0,91 (0,41; 2,01)	-0,003 (-0,03; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	Ciężkie zakażenia ogółem	7 (1,6)	425	8 (1,9)	418	0,86 (0,31; 2,39)	-0,003 (-0,02; 0,02)	NIE
FREEDOMS (Kappos 2010)	Zakażenie dróg moczowych	2 (0,5)	425	0 (0,0)	418	7,29 (0,45; 116,68)	0,00 (-0,003; 0,01)	NIE
	Opryszczka wargowa	1 (0,2)	425	0 (0,0)	418	7,27 (0,14; 366,35)	0,00 (-0,004; 0,01)	NIE
FREEDOMS (Kappos 2014)	Zakażenie herpeswirusami	1 (0,2)	425	0 (0,0)	418	7,27 (0,14; 366,35)	0,00 (-0,004; 0,01)	NIE
	Półpasiec	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE

Źródło: opracowanie własne

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

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do żadnego z ciężkich zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w ramach kategorii nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy). Zdarzenia te ogółem wystąpiły u 1,2% chorych w grupie FIN oraz 2,6% w grupie PLC.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 26.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 24 miesiące na podstawie badania FREEDOMS (publikacje Kappos 2014, EMA 2011 i Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
FREEDOMS (EMA 2011)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	5 (1,2)	425	11 (2,6)	418	0,44 (0,15; 1,28)	-0,01 (-0,03; 0,004)	NIE
FREEDOMS (Kappos 2014)	Nowotwór złośliwy	4 (0,9)	425	10 (2,4)	418	0,39 (0,12; 1,25)	-0,01 (-0,03; 0,003)	NIE
	Rak podstawnomórkowy skóry*	4 (0,9)	425	2 (0,5)	418	1,98 (0,36; 10,85)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
	Mięśniak gładkokomórkowy macicy	1 (0,2)	425	0 (0,0)	418	7,27 (0,14; 366,35)	0,00 (-0,004; 0,01)	NIE
FREEDOMS (Kappos 2010)	Choroba Bowena*	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
	Czerniak złośliwy*	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)	Nabłonkowy rak jajnika	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)	Rak błony śluzowej macicy	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
	Rak gruczołu krokowego	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)	Rak kolczystokomórkowy skóry	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)	Rak piersi	0 (0,0)	425	3 (0,7)	418	0,13 (0,01; 1,28)	-0,01 (-0,02; 0,002)	NIE
	Rak szyjki macicy (stopień 0)	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE

*guzy zostały skutecznie usunięte; w publikacji *Kappos 2010* podano, że rak podstawnokomórkowy skóry wystąpił u 4 (0,9%) chorych z grupy FIN oraz u 3 (0,7%) chorych z grupy PLC, różnica między grupami pozostaje nieistotna statystycznie, dane z publikacji *Kappos 2014* zostały potwierdzone w publikacji *EMA 2011*

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.3. Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego. Ogółem wystąpiły one u 0,2% chorych w grupie FIN. W grupie PLC zaburzenia te nie wystąpiły.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 27.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacje *EMA 2011* i *Kappos 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	1 (0,2)	425	0 (0,0)	418	7,27 (0,14; 366,35)	0,00 (-0,004; 0,01)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)	Limfopenia	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.4. Ciężkie zaburzenia psychiczne

Ciężkie zaburzenia psychiczne ogółem odnotowano zaledwie u 0,2% chorych w grupie FIN oraz 0,7% w grupie PLC. W odniesieniu do tej kategorii nie odnotowano znamiennej statystycznie różnic między grupami.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacje EMA 2011 i Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>	Ciężkie zaburzenia psychiczne ogółem	1 (0,2)	425	3 (0,7)	418	0,33 (0,03; 3,15)	-0,005 (-0,01; 0,005)	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	Depresja	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.5. Ciężkie zaburzenia układu nerwowego

Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem wystąpiły jedynie u 2,4% i 1,0% chorych odpowiednio w grupie FIN oraz PLC, a różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. W odniesieniu do poszczególnych zdarzeń w obrębie tej kategorii również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie wyników.

Tabela 29.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacje Kappos 2014, EMA 2011 i Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>	Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem	10 (2,4)	425	4 (1,0)	418	2,49 (0,78; 8,02)	0,01 (-0,003; 0,03)	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2014)</i>	Rzut MS*	2 (0,5)	425	1 (0,2)	418	1,97 (0,18; 21,83)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>	Stwardnienie rozsiane	2 (0,5)	425	0 (0,0)	418	7,29 (0,45; 116,68)	0,00 (-0,003; 0,01)	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	Ból głowy	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
	Padaczka	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
FREEDOMS (Kappos 2014)	Zawroty głowy (ang. vertigo)	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE

*zdarzenia związane z progresją MS oraz rzutami MS; w publikacji *Kappos 2010* podano, że nawrót MS wystąpił u 4 (0,9%) chorych z grupy FIN oraz u 1 (0,2%) chorego z grupy PLC, różnica między grupami pozostaje nieistotna statystycznie, dane z publikacji *Kappos 2014* zostały potwierdzone w publikacji *EMA 2011*

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.6. Ciężkie zaburzenia oka

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do ciężkich zaburzeń oka. Ogółem zdarzenia te wystąpiły u 0,2% chorych w każdej z grup.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe obliczenia.

Tabela 30.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacje *EMA 2011* i *Kappos 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
FREEDOMS (EMA 2011)	Ciężkie zaburzenia oka ogółem	1 (0,2)	425	1 (0,2)	418	0,98 (0,06; 15,78)	-0,00004* (-0,01; 0,01)	NIE
FREEDOMS (Kappos 2010)	Obrzęk płamki żółtej	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE

* na podstawie obliczeń własnych analityków

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.7. Ciężkie zaburzenia serca

Ciężkie zaburzenia serca ogółem obserwowano u 1,6% chorych oraz u 1,0% chorych odpowiednio w grupie FIN oraz PLC, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Bradykardia oraz blok przedsionkowo-komorowy (zdarzenia o szczególnym zainteresowaniu) wystąpiły odpowiednio jedynie u 0,9% i 0,0% chorych w grupie FIN. Bradykardia wystąpiła po podaniu 1. dawki FIN, ale przebiegała głównie bezobjawowo, a chorzy kontynuowali leczenie. W odniesieniu do żadnego ze zdarzeń w obrębie tej kategorii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 31.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacje Kappos 2014, EMA 2011 i Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
FREEDOMS (EMA 2011)	Ciężkie zaburzenia serca ogółem		7 (1,6)	425	4 (1,0)	418	1,73 (0,50; 5,97)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
FREEDOMS (Kappos 2010)	Bradykardia		4 (0,9)*	425	1 (0,2)	418	3,96 (0,44; 35,60)	0,01 (-0,003; 0,02)	NIE
FREEDOMS (Kappos 2014)	Blok przedsionkowo-komorowy	1. stopnia	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
		2. stopnia	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
	Kołatanie serca		0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
FREEDOMS (Kappos 2010)	Zawał mięśnia sercowego		0 (0,0)	425	2 (0,5)	418	0,13 (0,01; 2,13)	-0,005 (-0,01; 0,003)	NIE

*zdarzenie wystąpiło po podaniu 1. dawki leku, 6 spośród 7 zdarzeń, które wystąpiły niezależnie od dawki fingolimodu, przebiegało bezobjawowo, chorzy kontynuowali leczenie

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.8. Ciężkie zaburzenia naczyniowe

Ciężkie zaburzenia naczyniowe ogółem wystąpiły u znikomego odsetka chorych – 0,2% w grupie FIN oraz 0,5% w grupie PLC. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe obliczenia.

Tabela 32.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacja EMA 2011)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
FREEDOMS (EMA 2011)	Ciężkie zaburzenia naczyniowe ogółem		1 (0,2)	425	2 (0,5)	418	0,49 (0,04; 5,43)	-0,002 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.9. Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem obserwowano zaledwie u 0,5% chorych w grupie FIN oraz 0,7% w grupie PLC, a różnica między grupami nie była istotne statystycznie.

Szczegółowe obliczenia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 33.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *EMA 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	2 (0,5)	425	3 (0,7)	418	0,65 (0,11; 3,93)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.10. Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do kategorii ciężkie zaburzenia żołądka i jelit. Ogółem zdarzenia te wystąpiły u zaledwie u 0,9% chorych w grupie FIN oraz 1,0% w grupie PLC.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 34.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacje *Kappos 2014* i *EMA 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem	4 (0,9)	425	4 (1,0)	418	0,98 (0,24; 3,96)	-0,0002 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)	Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.11. Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem obserwowano jedynie u 0,5% chorych w grupie FIN oraz 0,2% w grupie PLC. W ramach kategorii nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 35.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacje Kappos 2014 i EMA 2011)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>	Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem	2 (0,5)	425	1 (0,2)	418	1,97 (0,18; 21,83)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2014)</i>	Kamica żółciowa	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.12. Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem odnotowano u 0,5% chorych w grupie FIN oraz 1,0% w grupie PLC. W ramach kategorii nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacje EMA 2011 i Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>	Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	2 (0,5)	425	4 (1,0)	418	0,49 (0,09; 2,69)	-0,005 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	Ból pleców	2 (0,5)	425	1 (0,2)	418	1,97 (0,18; 21,83)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Wypuklina jądra miazdżystego	0 (0,0)	425	2 (0,5)	418	0,13 (0,01; 2,13)	-0,005 (-0,01; 0,003)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.13. Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych. Ogółem zdarzenia te wystąpiły u 0,2% chorych w każdej z grup.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe obliczenia.

Tabela 37.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *EMA 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	1 (0,2)	425	1 (0,2)	418	0,98 (0,06; 15,78)	-0,00004* (-0,01; 0,01)	NIE

* na podstawie obliczeń własnych analityków

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.14. Cięża, połów i okres okołoporodowy

W grupie FIN nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń w ramach kategorii ciąży, porożu i okresu okołoporodowego. W przypadku grupy stosującej PLC zaburzenia te wystąpiły u 1,0% chorych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie wyników.

Tabela 38.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń ciąży, porożu i okresu okołoporodowego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacje *EMA 2011* i *Kappos 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	Ciężkie zaburzenia ciąży, porożu i okresu okołoporodowego ogółem	0 (0,0)	425	4 (1,0)	418	0,13 (0,02; 0,94)	-0,01 (-0,02; 0,0008)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)	Poronienie	0 (0,0)	425	3 (0,7)	418	0,13 (0,01; 1,28)	-0,01 (-0,02; 0,002)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.15. Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem obserwowano jedynie u 0,2% chorych w grupie FIN oraz 0,5% w grupie PLC. W ramach kategorii nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 39.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *EMA 2011*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (<i>EMA 2011</i>)	Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	1 (0,2)	425	2 (0,5)	418	0,49 (0,04; 5,43)	-0,002 (-0,01; 0,01)	NIE

Zródło: opracowanie własne

7.12.3.16. Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W grupie FIN ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem odnotowano u 1,2% chorych, natomiast w grupie PLC u 0,5% chorych. Ból w klatce piersiowej (w tym kardiologiczny i niekardiologiczny) wystąpił ogółem u 0,9% chorych w grupie FIN oraz u 0,5% w grupie PLC (jedynie niekardiologiczny). Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami zarówno w odniesieniu do kategorii ogółem, jak i poszczególnych zdarzeń w jej obrębie.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe obliczenia.

Tabela 40.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacje *Kappos 2014*, *EMA 2011* i *Kappos 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (<i>EMA 2011</i>)	Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	5 (1,2)	425	2 (0,5)	418	2,48 (0,48; 12,83)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos 2010</i>)	Ból w klatce piersiowej	4 (0,9)	425	2 (0,5)	418	1,98 (0,36; 10,85)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos</i>)	Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	2 (0,5)	418	2 (0,5)	418	0,98 (0,14; 7,01)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
2014)	Kardiologiczny ból w klatce piersiowej	2 (0,5)	425	0 (0,0)	418	7,29 (0,45; 116,68)	0,00 (-0,003; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.17. Badania diagnostyczne

W ramach kategorii ciężkie nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Ogółem zdarzenia te występowały z częstością 0,7% chorych w grupie FIN oraz 0,2% w grupie PLC.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 41.

Częstość występowania ciężkich nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacje EMA 2011 i Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
FREEDOMS (EMA 2011)	Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem	3 (0,7)	425	1 (0,2)	418	2,96 (0,31; 28,61)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
FREEDOMS (Kappos 2010)	Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.3.18. Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku kategorii ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem. Zdarzenia te występowały jedynie u 0,7% w grupie FIN oraz 1,4% w grupie PLC.

Szczegółowe zestawienie obliczeń zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacja EMA 2011)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
FREEDOMS (EMA 2011)	Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	3 (0,7)	425	6 (1,4)	418	0,49 (0,12; 1,96)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.4. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach, tj. 94,4% w grupie FIN oraz 92,6% w grupie PLC, przy czym 82% tych zaburzeń w grupie FIN oraz 77% w grupie PLC stanowiły zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
FREEDOMS (Kappos 2010)	Zdarzenia niepożądane ogółem	401 (94,4)	425	387 (92,6)	418	1,34 (0,77; 2,32)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
	Zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia	b/d (82)*	425	b/d (77)*	418	Niemożliwe do obliczenia	Niemożliwe do obliczenia	b/d

*w badaniu podano zaokrąglony odsetek chorych oraz nie podano liczby chorych, u których odnotowano zdarzenie, dlatego obliczenie dokładnej liczby chorych w grupach nie było możliwe, w związku z tym niemożliwe było również obliczenie parametrów OR i RD

Źródło: opracowanie własne

7.12.4.1. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zakażenie ogółem odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach (71,5% i 72,0% odpowiednio w grupie FIN oraz PLC). Do najczęściej występujących zdarzeń zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 50% chorych w obu grupach), zapalenie nosogardzieli (ok. 27% w obu grupach) oraz zakażenie wirusem grypy (12,9% w grupie FIN oraz 9,8% w grupie PLC). Pozostałe zdarzenia w grupie FIN nie występowały częściej niż u 10% chorych. W przypadku większości zdarzeń nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Wyjątek stanowiło zakażenie dolnych dróg oddechowych lub płuc oraz zapalenie oskrzeli, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie FIN.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 44.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacje *Kappos 2014* i *Kappos 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos 2014</i>)	Zakażenie*	304 (71,5)	425	301 (72,0)	425	0,98 (0,72; 1,32)	-0,005 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos 2010</i>)	Zapalenie nosogardzieli	115 (27,1)	425	115 (27,5)	418	0,98 (0,72; 1,32)	-0,005 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos 2014</i>)	Zakażenie górnych dróg oddechowych**	73 (17,2)	425	73 (17,5)	418	0,98 (0,69; 1,40)	-0,003 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos 2010</i>)	Zakażenie wirusem grypy	55 (12,9)	425	41 (9,8)	418	1,37 (0,89; 2,10)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych lub płuc***	41 (9,6)	425	25 (6,0)	418	1,68 (1,00; 2,81)	0,04 (0,0005; 0,07)	25 (14; 2000)	TAK
	Zakażenie herpeswirusami^	37 (8,7)	425	33 (7,9)	418	1,11 (0,68; 1,82)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
	Zakażenie dróg moczowych	34 (8,0)	425	47 (11,2)	418	0,69 (0,43; 1,09)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
	Zapalenie oskrzeli	34 (8,0)	425	15 (3,6)	418	2,34 (1,25; 4,36)	0,04 (0,01; 0,08)	25 (12; 100)	TAK
	Zapalenie zatok	28 (6,6)	425	19 (4,5)	418	1,48 (0,81; 2,70)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
	Zapalenie gardła	27 (6,4)	425	24 (5,7)	418	1,11 (0,63; 1,96)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
	Zapalenie błony śluzowej nosa	25 (5,9)	425	25 (6,0)	418	0,98 (0,55; 1,74)	-0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	Pólpasiec	7 (1,6)	425	4 (1,0)	418	1,73 (0,50; 5,97)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
	Zapalenie płuc	4 (0,9)	425	3 (0,7)	418	1,31 (0,29; 5,91)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*126,9 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie FIN oraz 128,1 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie PLC

**w publikacji *Kappos 2010* podano, że zakażenia górnych dróg oddechowych wystąpiły u 212 (49,9%) chorych z grupy FIN oraz u 211 (50,5%) chorych z grupy PLC, różnica między grupami pozostaje nieistotna statystycznie, dane z publikacji *Kappos 2014* zostały potwierdzone w publikacji *EMA 2011*

***w publikacji *Francis 2014* podano, że zakażenia dróg oddechowych występowały z częstością 0,05 w grupie FIN oraz 0,03 w grupie PLC na pacjentorok (dane odczytane z wykresu)

^do terminów opisujących zdarzenie zaliczono: opryszczkę wargową, zakażenie herpeswirusami, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, półpaśca, opryszczkę narządów płciowych i zakażenie skóry wywołane wirusem *Herpes*; w publikacji *Francis 2014* podano, że zakażenia herpeswirusami występowały z częstością 0,05 w grupie FIN oraz 0,04 w grupie PLC na pacjentorok (dane odczytane z wykresu)

Źródło: opracowanie własne

7.12.4.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Limfopenia oraz leukopenia (jedyne przedstawione zdarzenia z kategorii zaburzenia krwi i układu chłonnego) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie FIN niż w grupie PLC, przy czym nie występowały one częściej niż u 3,5% chorych.

Szczegółowe zestawienie obliczeń znajduje się poniżej.

Tabela 45.

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
FREEDOMS (Kappos 2010)	Limfopenia	15 (3,5)	425	2 (0,5)	418	7,61 (1,73; 33,49)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
	Leukopenia	12 (2,8)	425	1 (0,2)	418	12,12 (1,57; 93,60)	0,03 (0,01; 0,04)	33 (25; 100)	TAK

Źródło: opracowanie własne

7.12.4.3. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do jedynego zdarzenia (hipercholesterolemia) rozpatrywanego w ramach zaburzeń metabolizmu i odżywiania. Zdarzenie to wystąpiło u zbliżonego odsetka chorych (ok. 6%) w obu grupach.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej.

Tabela 46.

Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
FREEDOMS (Kappos 2010)	Hipercholesterolemia	24 (5,6)	425	26 (6,2)	418	0,90 (0,51; 1,60)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.4.4. Zaburzenia psychiczne

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zaburzeń psychicznych. Zdarzeń tych nie obserwowano częściej niż u 8% chorych w obu grupach.

Szczegółowe obliczenia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47.

Częstość występowania zaburzeń psychicznych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kappos 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)	Depresja	33 (7,8)	425	28 (6,7)	418	1,17 (0,70; 1,98)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
	Bezsenność	21 (4,9)	425	25 (6,0)	418	0,82 (0,45; 1,48)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.4.5. Zaburzenia układu nerwowego

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w przypadku żadnego z zaburzeń układu nerwowego. Do najczęściej występujących zaburzeń zaliczono ból głowy (ok. 25% w grupie FIN oraz ok. 23% w grupie PLC). Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 8% chorych.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 48.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kappos 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)	Ból głowy	107 (25,2)	425	96 (23,0)	418	1,13 (0,82; 1,55)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	31 (7,3)	425	23 (5,5)	418	1,35 (0,77; 2,36)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
	Parestezje	23 (5,4)	425	18 (4,3)	418	1,27 (0,68; 2,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
	Zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i>)	18 (4,2)	425	21 (5,0)	418	0,84 (0,44; 1,59)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.4.6. Zaburzenia oka

W badaniu *FREEDOMS* nie odnotowano żadnego przypadku obrzęku plamki żółtej.

W czasie badania średnia ostrość wzroku oraz grubości siatkówki w okolicy dołka pozostały bez zmian u wszystkich chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 49.

Częstość występowania zaburzeń oka w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2014)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (Kappos 2014)</i>	Obrzęk płamki żółtej	0 (0,0)	423	0 (0,0)	413	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.4.7. Zaburzenia serca

Zaburzenia serca ogółem wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych (ok. 6%) w grupie FIN oraz PLC, w związku z czym nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. Znamiennych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w przypadku zdarzeń szczególnego zainteresowania, tj. bradykardii, bradyarytmii, bradykardii zatokowej oraz bloku przedsionkowo-komorowego. Zdarzenia te nie występowały częściej niż u ok. 2% chorych.

Co ważne, w czasie trwania badania nie odnotowano istotnego klinicznie wpływu kontynuacji stosowania fingolimodu na rytm zatokowy oraz przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 50.

Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacje Kappos 2014 i Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS (Kappos 2014)</i>	Zaburzenia serca ogółem	25 (5,9)	425	23 (5,5)	418	1,07 (0,60; 1,92)	0,00 (-0,03; 0,04)	NIE	
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	Bradykardia, bradyarytmia, bradykardia zatokowa	9 (2,1)*	425	3 (0,7)	418	2,99 (0,80; 11,13)	0,01 (-0,002; 0,03)	NIE	
	Blok przedsionkowo-komorowy	1. stopnia**	2 (0,5)	425	2 (0,5)	418	0,98 (0,14; 7,01)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
		2. stopnia	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE

*bradykardia (w tym ciężkie zdarzenia niepożądane) wystąpiła u 8 (1,9%) chorych po podaniu 1. dawki leku; 6 zdarzeń, które wystąpiły niezależnie od dawki fingolimodu, przebiegało objawowo, a 2 chorych poddano leczeniu bradykardii, zdarzenia ustąpiły w czasie 24 godzin

**w badaniu podano, że w 1. dniu badania blok przedsionkowo-komorowy w 1. stopniu nasilenia w badaniach elektrokardiograficznych odnotowano u 20 (4,7%) chorych w grupie FIN oraz u 6 (1,4%) chorych w grupie PLC, natomiast w 2. stopniu nasilenia u 1 (0,2%) chorego w grupie FIN; w dalszej części badania nie odnotowano istotnego klinicznie wpływu kontynuacji stosowania fingolimodu na rytm zatokowy oraz przewodzenie przedsionkowo-komorowe

Źródło: opracowanie własne

7.12.4.8. Zaburzenia naczyniowe

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do nadciśnienia (jedynego zdarzenia rozpatrywanego w ramach kategorii zaburzeń naczyniowych). Nadciśnienie wystąpiło u ok. 6% chorych w grupie FIN oraz ok. 4% w grupie PLC.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe obliczenia.

Tabela 51.

Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	Nadciśnienie	26 (6,1)	425	16 (3,8)	418	1,64 (0,87; 3,10)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.4.9. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w przypadku żadnego ze zdarzeń w ramach kategorii zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Zaburzeń tych nie obserwowano częściej niż u ok. 10% chorych w obu grupach.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe obliczenia.

Tabela 52.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	Kaszel	43 (10,1)	425	34 (8,1)	418	1,27 (0,79; 2,04)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
	Duszność	30 (7,1)	425	19 (4,5)	418	1,59 (0,88; 2,88)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE
	Ból jamy ustnej i gardła	29 (6,8)	425	29 (6,9)	418	0,98 (0,58; 1,67)	-0,001 (-0,04; 0,03)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.4.10. Zaburzenia żołądka i jelit

Biegunka występowała istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie FIN (ok. 12%) niż w grupie PLC (ok. 7%), natomiast w przypadku nudności nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 53.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kappos 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos 2010</i>)	Biegunka	50 (11,8)	425	31 (7,4)	418	1,66 (1,04; 2,66)	0,04 (0,004; 0,08)	25 (12; 250)	TAK
	Nudności	38 (8,9)	425	36 (8,6)	418	1,04 (0,65; 1,68)	0,00 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.4.11. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Ból pleców występował istotnie statystycznie częściej w grupie FIN niż w grupie PLC, przy czym zdarzenie to nie wystąpiło u więcej niż 12% chorych. Pozostałe zdarzenia w obu grupach występowały ze zbliżoną częstością, nieprzekraczającą 8%, w związku z czym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W tabeli poniższej zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 54.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kappos 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos 2010</i>)	Ból pleców	50 (11,8)	425	29 (6,9)	418	1,79 (1,11; 2,89)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK
	Ból stawów	30 (7,1)	425	33 (7,9)	418	0,89 (0,53; 1,48)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
	Ból kończyn	28 (6,6)	425	28 (6,7)	418	0,98 (0,57; 1,69)	-0,001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.4.12. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zmęczenia (jedyne zdarzenie rozpatrywane w ramach kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania), które odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach (ok. 11%).

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kappos 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos 2010</i>)	Zmęczenie	48 (11,3)	425	45 (10,8)	418	1,06 (0,69; 1,62)	0,01 (-0,04; 0,05)	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.12.4.13. Badania diagnostyczne

Wśród nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych istotne statystycznie różnice na niekorzyść grupy FIN zaobserwowano w przypadku wzrostu ciśnienia rozkurczowego ≥ 100 mm Hg (ok. 7% chorych), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby (ok. 16%), wzrostu aktywności ALAT ogółem (ok. 10%) oraz $\geq 3 \times \text{GGN}^{44}$ (ok. 9%), wzrostu aktywności GGT (ok. 5%) oraz wzrostu aktywności enzymów wątrobowych (ok. 3% chorych). Należy jednak podkreślić, że zdarzenia te są spodziewanymi zaburzeniami występującymi w czasie stosowania fingolimodu. Ogółem, żadne ze zdarzeń rozpatrywanych w ramach kategorii badania diagnostyczne nie wystąpiło częściej niż u ok. 22% chorych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

⁴⁴ górna granica normy

Tabela 56.

Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacje *Kappos 2014*, *EMA 2011* i *Kappos 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos 2014</i>)	Ciężnienie rozkurczowe krwi	Wzrost w porównaniu z wartością początkową o ≥ 15 mm Hg	93 (21,9)	425	84 (20,1)	418	1,11 (0,80; 1,55)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		≥ 100 mm Hg	31 (7,3)	425	17 (4,1)	418	1,86 (1,01; 3,41)	0,03 (0,001; 0,06)	33 (16; 1000)	TAK
	Ciężnienie skurczowe krwi	Wzrost w porównaniu z wartością początkową o ≥ 20 mm Hg	92 (21,6)	425	76 (18,2)	418	1,24 (0,89; 1,75)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
		≥ 160 mm Hg	8 (1,9)	425	6 (1,4)	418	1,32 (0,45; 3,83)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos 2010</i>)	Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby*		67 (15,8)	425	21 (5,0)	418	3,54 (2,12; 5,90)	0,11 (0,07; 0,15)	9 (6; 14)	TAK
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos 2014</i>)	Wzrost stężenia bilirubiny $\geq 1 \times \text{GGN}$		47 (11,1)	424	39 (9,4)	424	1,20 (0,77; 1,88)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
	Wzrost aktywności ALAT	Ogółem	43 (10,1)	425	16 (3,8)	418	2,83 (1,57; 5,11)	0,06 (0,03; 0,10)	16 (10; 33)	TAK
		$\geq 3 \times \text{GGN}$	36 (8,5)	424	7 (1,7)	414	5,43 (2,39; 12,35)	0,07 (0,04; 0,10)	14 (10; 25)	TAK
		$\geq 5 \times \text{GGN}$	8 (1,9)	424	4 (1,0)	414	1,97 (0,59; 6,60)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		$\geq 10 \times \text{GGN}$	1 (0,2)	424	0 (0,0)	414	7,22 (0,14; 363,81)	0,00 (-0,004; 0,01)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (<i>EMA 2011</i>)	Wzrost aktywności GGT		22 (5,2)	425	4 (1,0)	418	5,65 (1,93; 16,54)	0,04 (0,02; 0,07)	25 (14; 50)	TAK
	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych		14 (3,3)	425	1 (0,2)	418	14,20 (1,86; 108,51)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK
<i>FREEDOMS</i> (<i>Kappos 2010</i>)	Zwiększenie masy ciała		14 (3,3)	425	22 (5,3)	418	0,61 (0,31; 1,22)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE

*do terminów opisujących zdarzenie zaliczono wzrost aktywności ALAT, AspAT (ang. *aspartate aminotransferase*, aminotransferaza asparaginianowa), GGT, enzymów wątrobowych, aminotransferaz i nieprawidłowy wynik testów czynności wątroby (ang. *abnormal liver-function tests*) lub nieprawidłowe stężenie GGT

Źródło: opracowanie własne

Począwszy od 2. miesiąca badania średnie ciśnienie skurczowe oraz rozkurczowe krwi mierzone w pozycji siedzącej wzrosło w porównaniu z wartościami początkowymi. W 24. miesiącu wzrosło odpowiednio o 1,9 mm Hg oraz 0,7 mm Hg w grupie FIN. Natomiast w grupie PLC spadło o odpowiednio 0,4 mm Hg i 0,5 mm Hg.

Stężenie bilirubiny w każdej z grup było stałe i nie odnotowano jego istotnych klinicznie zmian w czasie badania. Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych powróciła do prawidłowych wartości u wszystkich chorych, w tym także u chorych, którzy nie przegrali stosowania leku badanego.

W 1. miesiącu badania liczba limfocytów w krwi obwodowej zmniejszyła się w porównaniu z wartością początkową średnio o 73% w grupie FIN. W dalszej części badania poziom ten utrzymał się. Zgodnie z publikacją *EMA 2011* po 24 miesiącach średnia liczba limfocytów, średnia liczba neutrofilów oraz średnia całkowita liczba białych krwinek w grupie FIN zmniejszyły się o odpowiednio o ok. 74%, 20% i 35%, natomiast w grupie PLC nie odnotowano istotnych zmian w porównaniu z wartościami początkowymi.

Z kolei średnia liczba płytek krwi zmniejszyła się o ok. 4% w grupie FIN po 2 tygodniach leczenia, przy czym po 3 miesiącach wartość ta była zbliżona do wartości początkowej. W grupie PLC nie odnotowano istotnych zmian średniej liczby płytek krwi w porównaniu z wartościami początkowymi.

W publikacji *EMA 2011* podano także, że średni wzrost aktywności ALAT, AspAT oraz GGT względem wartości początkowych po 24 miesiącach leczenia wynosił odpowiednio 13,52 U/l, 5,34 U/l oraz 31,80 U/l. Nie odnotowano istotnych zmian w porównaniu z wartościami początkowymi w grupie PLC. W przypadku średniego stężenia fosfatazy alkalicznej odnotowano nieznaczny wzrost po 24 miesiącach (o 2,65 mmol/l w grupie FIN i o 0,09 mmol/l w grupie PLC).

Średnie stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i frakcji LDL po 24 miesiącach leczenia wzrosło względem wartości początkowych o odpowiednio 0,355 mmol/l, 0,1315 mmol/l oraz 0,170 mmol/l w grupie FIN oraz 0,086 mmol/l, 0,09 mmol/l i 0,002 mmol/l w grupie PLC. Średnie stężenie trójglicerydów względem wartości początkowych po 24 miesiącach wzrosło o 0,125 mmol/l w grupie FIN. W grupie PLC stężenie trójglicerydów zmniejszyło się średnio o 0,011 mmol/l.

Średni wzrost stężenia glukozy po 24 miesiącach wyniósł 0,123 mmol/l. W grupie PLC stężenie glukozy obniżyło się natomiast średnio o 0,025 mmol/l.

W poniższej tabeli przedstawiono różnice między średnimi wartościami parametrów biochemicznych i hematologicznych w grupie FIN oraz PLC po 24 miesiącach badania. W odniesieniu do każdego z punktów końcowych (średnia liczba białych krwinek, limfocytów, neutrofilów, aktywność ALAT) odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść FIN. Należy jednak podkreślić, że mimo iż w chwili zakończenia okresu obserwacji średnie wartości parametrów były niższe w grupie FIN w porównaniu do wartości w grupie PLC, pozostały one w dopuszczalnych przedziałach. Jedynie średnia liczba limfocytów w grupie FIN nie mieściła się w zakresie wartości prawidłowych [29].

Tabela 57.

Średnie wartości parametrów biochemicznych i hematologicznych w 24. miesiącu na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kappos 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	FIN		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)	Średnia liczba białych krwinek ($10^9/l$)	4,24 (1,61)	425	6,47 (1,93)	418	-2,23 (-2,47; -1,99)	TAK
	Średnia liczba limfocytów ($10^9/l$)	0,49 (0,34)	425	1,76 (0,57)	418	-1,27 (-1,33; -1,21)	TAK
	Średnia liczba neutrofilów ($10^9/l$)	3,22 (1,42)	425	4,07 (1,57)	418	-0,85 (-1,05; -0,65)	TAK
	Średnia aktywność ALAT (U/l)*	33,33 (23,13)	424	21,19 (13,98)	414	12,14 (9,56; 14,72)	TAK

*N na podstawie danych z publikacji *Kappos 2014*

Źródło: opracowanie własne

7.13. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa fingolimodu

Bezpieczeństwo FIN w I linii leczenia oceniano w porównaniu z PLC w populacji ogólnej RRMS na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kremenutzky 2014*).

Natomiast w I i II linii leczenia fingolimod oceniano w porównaniu z PLC w populacji ogólnej RRMS na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacje *Francis 2014*, *Kappos 2014*, *Kappos 2010* oraz *EMA 2011*).

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA⁴⁵.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa stosowania fingolimodu oceniono według zaleceń GRADE [20].

Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona jedynie na podstawie badania *FREEDOMS* (dla porównania FIN vs PLC), w metodyce którego nie odnaleziono poważnych ograniczeń, dlatego jakość wyników na podstawie tego badania oceniono jako wysoką. Należy mieć jednak na uwadze, że wyniki te odnoszą się do szerszej populacji niż populacja docelowa (tj. RRMS ogółem).

Waga wszystkich punktów końcowych została określona jako krytyczna, gdyż są one miarodajnymi wyznacznikami bezpieczeństwa fingolimodu

I linia leczenia w populacji RRMS

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, a częstość ich występowania nie przekraczała 10% w grupie FIN i 13% w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości chorych w obu grupach, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Do najczęściej występujących zdarzeń (tj. u co najmniej 10% chorych) w grupie FIN zaliczono ból głowy, zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie wirusem grypy, biegunkę, ból pleców, wzrost aktywności ALAT oraz zmęczenie. Zdarzenia te nie występowały jednak u więcej niż ok. 26% chorych. Istotne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść FIN odnotowano jedynie w przypadku migreny, biegunki, bólu pleców, wzrostu aktywności ALAT oraz wzrostu aktywności GGT.

I i II linia leczenia w populacji RRMS

W ramach analizy bezpieczeństwa w I i II linii leczenia w populacji RRMS nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zgonów oraz działań niepożądanych (w grupie FIN nie odnotowano żadnego przypadku w tych kategoriach). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 10% w grupie FIN i ok. 13% w grupie PLC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie zarówno w przypadku ciężkich

⁴⁵ ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i w przypadku poszczególnych kategorii. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych chorych, przy czym do najczęstszych należały ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem (2,4%) w grupie FIN. Zakażenia o ciężkim nasileniu również odnotowano u niespełna 3% chorych w grupie FIN.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach, tj. 94,4% w grupie FIN oraz 92,6% w grupie PLC, przy czym większość tych zaburzeń stanowiły zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Do najczęstszych zaburzeń (co najmniej 25% chorych) należały zakażenia ogółem, tj. ok. 72% w obu grupach, zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 50% w obu grupach), zapalenie nosogardzieli (ok. 27% w obu grupach), ból głowy (ok. 25% w grupie FIN oraz ok. 23% w grupie PLC) oraz wzrost ciśnienia rozkurczowego ≥ 15 mm Hg i wzrost ciśnienia skurczowego ≥ 20 mm Hg (ok. 22% w grupie FIN oraz ok. 20% w grupie PLC). Istotnie statystycznie różnice między grupami na niekorzyść FIN odnotowano w przypadku zakażenia dolnych dróg oddechowych lub płuc, zapalenia oskrzeli, limfopenii, leukopenii, biegunki, bólu pleców, wzrostu ciśnienia rozkurczowego ≥ 100 mm Hg, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby, wzrostu aktywności ALAT ogółem oraz $\geq 3 \times$ GGN, wzrostu aktywności GGT oraz wzrostu aktywności enzymów wątrobowych. Znamienne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść FIN odnotowano także w odniesieniu do średniej liczby białych krwinek, limfocytów, neutrofilów oraz średniej aktywności ALAT po 24 miesiącach badania.

Zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji *EMA 2011* istotnie klinicznie częściej w grupie FIN niż w grupie PLC występowały następujące zdarzenia niepożądane: ból głowy, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, ból pleców, biegunka, zapalenie oskrzeli, zawroty głowy, zapalenie zatok, duszność oraz nadciśnienie.

Znamiennych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano natomiast w przypadku zdarzeń szczególnego zainteresowania, takich jak bradykardia, bradyarytmia, bradykardia zatokowa oraz blok przedsionkowo-komorowy. Zdarzenia te nie występowały częściej niż u ok. 2% chorych. W czasie trwania badania nie odnotowano istotnego klinicznie wpływu kontynuacji stosowania fingolimodu na rytm zatokowy oraz przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Podsumowanie – I linia oraz I i II linia leczenia RRMS

Ze względu na fakt, że zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, jak i zdarzenia niepożądane ogółem występowały ze zbliżoną częstością w grupie FIN i PLC, należy uznać, że profil bezpieczeństwa fingolimodu stosowanego w I linii leczenia, jak i w I lub II linii leczenia jest korzystny.

W poniższych tabelach znajduje się podsumowanie wyników w I linii leczenia oraz w I i II linii leczenia (Tabela 58).

Tabela 58.
Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania fingolimodu względem placebo

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla fingolimodu (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)/ NNH (95% CI)			
I linia leczenia					
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	n/d		Brak istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane	<u>Migrena</u> OR=4,73 (1,01; 22,12)	<u>Migrena</u> RD=0,03 (0,003; 0,05) NNH=33 (20; 333)	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.	Wysoka	Krytyczna
	<u>Biegunka</u> OR=2,09 (1,07; 4,09)	<u>Biegunka</u> RD=0,05 (0,01; 0,10) NNH=20 (10; 100)		Wysoka	Krytyczna
	<u>Ból pleców</u> OR=2,06 (1,11; 3,82)	<u>Ból pleców</u> RD=0,06 (0,01; 0,12) NNH=16 (8; 100)		Wysoka	Krytyczna
	<u>Wzrost aktywności ALAT</u> OR=2,97 (1,41; 6,29)	<u>Wzrost aktywności ALAT</u> RD=0,07 (0,02; 0,12) NNH=14 (8; 50)		Wysoka	Krytyczna
	<u>Wzrost aktywności GGT</u> OR=3,87 (1,07; 14,05)	<u>Wzrost aktywności GGT</u> RD=0,03 (0,004; 0,06) NNH=33 (16; 250)		Wysoka	Krytyczna
I i II linia leczenia					
Zgon	n/d		Brak istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
Działania niepożądane				Wysoka	Krytyczna
Ciężki zdarzenia niepożądane				Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla fingolimodu (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)/ NNH (95% CI)			
Zdarzenia niepożądane ogółem*				Wysoka	Krytyczna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Zakażenie dolnych dróg oddechowych lub płuc</u> OR=1,68 (1,00; 2,81)	<u>Zakażenie dolnych dróg oddechowych lub płuc</u> RD=0,04 (0,0005; 0,07) NNH=25 (14; 2000)	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.	Wysoka	Krytyczna
	<u>Zapalenie oskrzeli</u> OR=2,34 (1,25; 4,36)	<u>Zapalenie oskrzeli</u> RD=0,04 (0,01; 0,08) NNH=25 (12; 100)			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Limfopenia</u> OR=7,61 (1,73; 33,49)	<u>Limfopenia</u> RD=0,03 (0,01; 0,05) NNH=33 (20; 100)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<u>Leukopenia</u> OR=12,12 (1,57; 93,60)	<u>Leukopenia</u> RD=0,03 (0,01; 0,04) NNH=33 (25; 100)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	n/d		Brak istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia psychiczne				Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu nerwowego				Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia oka				Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia serca				Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia naczyniowe				Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla fingolimodu (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)/ NNH (95% CI)			
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Biegunka</u> OR=1,66 (1,04; 2,66)	<u>Biegunka</u> RD=0,04 (0,004; 0,08) NNH=25 (12; 250)	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Ból pleców</u> OR=1,79 (1,11; 2,89)	<u>Ból pleców</u> RD=0,05 (0,01; 0,09) NNH=20 (11; 100)		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	n/d		Brak istotnych statystycznie różnic między grupami.	Wysoka	Krytyczna
Badania diagnostyczne	<u>Ciśnienie rozkurczowe krwi ≥ 100 mm Hg</u> OR=1,86 (1,01; 3,41)	<u>Ciśnienie rozkurczowe krwi ≥ 100 mm Hg</u> RD=0,03 (0,001; 0,06) NNH=33 (16; 1000)	Brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń.	Wysoka	Krytyczna
	<u>Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby</u> OR=3,54 (2,12; 5,90)	<u>Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby</u> RD=0,11 (0,07; 0,15) NNH=9 (6; 14)		Wysoka	Krytyczna
	<u>Wzrost aktywności ALAT ogółem</u> OR=2,83 (1,57; 5,11)	<u>Wzrost aktywności ALAT ogółem</u> RD=0,06 (0,03; 0,10) NNH=16 (10; 33)		Wysoka	Krytyczna
	<u>Wzrost aktywności ALAT ≥3xGGN</u> OR=5,43 (2,39; 12,35)	<u>Wzrost aktywności ALAT ≥3xGGN</u> RD=0,07 (0,04; 0,10) NNH=14 (10; 25)		Wysoka	Krytyczna
	<u>Wzrost aktywności GGT</u> OR=5,65 (1,93; 16,54)	<u>Wzrost aktywności GGT</u> RD=0,04 (0,02; 0,07) NNH=25 (14; 50)		Wysoka	Krytyczna
	<u>Wzrost aktywności enzymów wątrobowych</u> OR=14,20 (1,86; 108,51)	<u>Wzrost aktywności enzymów wątrobowych</u> RD=0,03 (0,01; 0,05) NNH=33 (20; 100)		Wysoka	Krytyczna
	<u>Średnia liczba białych krwinek (10⁹/l)</u> MD=-2,23 (-2,47; -1,99)	n/d		Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla fingolimodu (przewaga PLC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)/ NNH (95% CI)			
	Średnia liczba limfocytów ($10^9/l$) MD=-1,27 (-1,33; -1,21)			Wysoka	Krytyczna
	Średnia liczba neutrofilów ($10^9/l$) MD=-0,85 (-1,05; -0,65)			Wysoka	Krytyczna
	Średnia aktywność ALAT (U/l) MD=12,14 (9,56; 14,72)			Wysoka	Krytyczna

* brak danych dotyczących istotności statystycznej dla różnicy częstości występowania zdarzeń niepożądanych o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia w grupie FIN i PLC
Źródło: opracowanie własne

7.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa fingolimodu została przeprowadzona na podstawie 14 dokumentów dotyczących fingolimodu:

- ⊗ *PSUR 2014;*
- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya®;*
- ⊗ *FDA 2015;*
- ⊗ *URPLWMIPB 2015;*
- ⊗ *URPLWMIPB 2013;*
- ⊗ *URPLWMIPB 2012;*
- ⊗ *URPLWMIPB 2012a;*
- ⊗ *URPLWMIPB 2012b;*
- ⊗ *CHMP 2015;*
- ⊗ *CHMP 2015a;*
- ⊗ *CHMP 2015b;*
- ⊗ *PRAC 2015;*
- ⊗ *PRAC 2015a;*
- ⊗ *PRAC 2015b.*

Ponadto przeprowadzono dodatkową ocenę bezpieczeństwa dla natalizumabu na podstawie 13 dokumentów:

- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri®;*
- ⊗ *FDA 2008;*
- ⊗ *FDA 2006;*
- ⊗ *FDA 2006a;*
- ⊗ *FDA 2015;*
- ⊗ *URPLWMIPB 2008;*
- ⊗ *URPLWMIPB 2008a;*
- ⊗ *CHMP 2015c;*
- ⊗ *PRAC 2015c;*
- ⊗ *PRAC 2015d;*
- ⊗ *PRAC 2015e;*
- ⊗ *PRAC 2014;*

⊕ PRAC 2014a.

7.14.1. PSUR dla produktu Gilenya[®]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.14.2. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL dla fingolimodu i natalizumabu

7.14.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

7.14.2.1.1 Fingolimod

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym ze sporadycznymi przypadkami przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego.

Po podaniu pierwszej dawki akcja serca ulega spowolnieniu w czasie godziny, a spowolnienie to osiąga maksimum w czasie 6 godzin. Efekt ten po podaniu dawki utrzymuje się w następnych dniach, chociaż jest on zazwyczaj mniej nasilony i zwykle

słabnie w czasie kolejnych tygodni. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca, wraca do wartości wyjściowych średnio w czasie jednego miesiąca. Natomiast u pojedynczych chorych częstość akcji serca może nie wrócić do stanu wyjściowego do końca pierwszego miesiąca. Zaburzenia przewodzenia były przeważnie przemijające i przebiegały bezobjawowo. Zwykle nie wymagały one leczenia i ustępowały w czasie pierwszych 24 godzin leczenia. W razie konieczności, zmniejszeniu częstości akcji serca pod wpływem fingolimodu można przeciwdziałać poprzez pozajelitowe podanie atropiny lub izoprenaliny.

U wszystkich chorych należy wykonać badanie EKG⁴⁶ i pomiar ciśnienia krwi przed i po 6 godzinach od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya®. Wszyscy chorzy powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z cogodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG w tym 6-godzinnym okresie.

Jeżeli po podaniu produktu leczniczego Gilenya® wystąpią objawy związane z bradyarytmią, należy rozpocząć odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów. Jeżeli podczas monitorowania, po podaniu pierwszej dawki chory będzie wymagał interwencji farmakologicznej, należy pozostawić chorego do następnego dnia w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym w celu dalszej obserwacji, a procedurę monitorowania identyczną jak podczas podania pierwszej dawki należy powtórzyć podczas podawania drugiej dawki produktu leczniczego Gilenya®.

Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca jest najmniejsza od chwili podania pierwszej dawki (sugerując, że maksymalne farmakologiczne działanie leku na serce mogło się jeszcze nie ujawnić), monitorowanie należy przedłużyć o co najmniej 2 godziny, aż do ponownego zwiększenia częstości akcji serca. Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę lub zapis EKG wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego co najmniej II stopnia, bądź też jeśli odstęp QTc wynosi ≥ 500 milisekund, należy przedłużyć monitorowanie (co najmniej zatrzymując chorego do następnego dnia) aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym monitorowaniem (co najmniej obserwacją chorego do następnego dnia).

⁴⁶ elektrokardiogram

Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca produkt leczniczy Gilenya® nie powinien być stosowany u chorych z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub wyższego stopnia, zespołem chorego węzła zatokowego lub blokiem zatokowo-predsionkowym, występowaniem w wywiadzie objawowej bradykardii lub nawracających omdleń lub u chorych z istotnym wydłużeniem QT (QTc>470 milisekund (kobiety) lub >450 milisekund (mężczyźni)). Ponieważ znaczna bradykardia może być źle tolerowana przez chorych na rozpoznaną chorobę niedokrwienną serca (w tym z dusznicę bolesną), chorobę naczyń mózgowych, zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, zastoinową niewydolność serca, zatrzymanie krążenia w wywiadzie, niekontrolowane nadciśnienie lub ciężki bezdech senny, produkt leczniczy Gilenya® nie powinien być stosowany u tych chorych. Leczenie fingolimodem u tych chorych należy rozważać tylko, jeżeli przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli leczenie jest brane pod uwagę, przed jego rozpoczęciem należy zasięgnąć porady kardiologa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania chorego. Podczas rozpoczynania leczenia zaleca się co najmniej przedłużone monitorowanie z pozostawieniem chorego pod obserwacją do następnego dnia.

Stosowanie produktu leczniczego Gilenya® nie było badane u chorych z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, dizopiramidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków antyarytmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków *torsades de pointes* u chorych z bradykardią. Ponieważ rozpoczęcie fingolimodem powoduje spowolnienie częstości akcji serca, produktu leczniczego Gilenya® nie należy stosować jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya® jest ograniczone u chorych otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, blokery kanału wapniowego spowalniające czynność serca (takie jak werapamil, diltiazem lub iwabradyna) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. digoksyna, środki hamujące aktywność cholinesterazy lub pilokarpina). Ponieważ rozpoczynanie leczenia fingolimodem również jest związane ze zmniejszeniem częstości akcji serca, jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działanie addycyjne na czynność serca, nie należy rozpoczynać leczenia fingolimodem u chorych przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje. U tych chorych leczenie fingolimodem należy rozważać tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia

fingolimodem, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem terapii fingolimodem. Jeśli podawanie leków zmniejszających częstość akcji serca nie może być przerwane, należy skonsultować się z kardiologiem w celu ustalenia odpowiedniego monitorowania chorego po podaniu pierwszej dawki, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia po podaniu dawki produktu leczniczego Gilenya®.

Po wznowieniu leczenia fingolimodem mogą ponownie wystąpić działania związane z częstością akcji serca i przewodzeniem przedsionkowo-komorowym w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu od rozpoczęcia leczenia fingolimodem. Zaleca się takie samo monitorowanie chorego jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczęcia leczenia, jeżeli leczenie zostało przerwane na:

- ⊗ jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;
- ⊗ ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;
- ⊗ ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.

Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować, podając następną zaplanowaną dawkę.

Odstęp QT

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc w badaniach w MS, ale chorzy z ryzykiem wydłużenia odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych.

Należy unikać stosowania produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęg QTc u chorych z istotnymi czynnikami ryzyka, na przykład hipokaliemią lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT.

Zakażenia

Główny efekt farmakodynamiczny produktu leczniczego Gilenya® polega na zależnym od dawki zmniejszeniu liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych.

Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem, powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w czasie ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania

pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również okresowo w trakcie leczenia, w miesiącu 3, a później przynajmniej raz na rok i w przypadku wystąpienia objawów zakażenia. Potwierdzona bezwzględna liczba limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ powinna prowadzić do przerwania leczenia do czasu powrotu do wartości wyjściowych, ponieważ w badaniach klinicznych, leczenie fingolimodem było przerywane u chorych z całkowitą liczbą limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$.

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem należy odroczyć u chorych z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia.

Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy dokonać oceny odporności chorych na wirus ospy wietrznej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem u chorych bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV, ang. *varicella zoster virus*). U chorych z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya®. Aby umożliwić rozwinięcie pełnego efektu działania szczepionki, należy rozpocząć leczenie fingolimodem 1 miesiąc po szczepieniu.

Działanie produktu leczniczego Gilenya® na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń. U chorych leczonych fingolimodem należy stosować skuteczne metody diagnozowania i skuteczne strategie terapeutyczne w razie wystąpienia objawów zakażenia. Należy poinformować chorych o konieczności zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya®.

Należy rozważyć wstrzymanie leczenia fingolimodem, jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie, a przed wznowieniem leczenia należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z terapią.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego). U chorych z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi kryptokokowemu zapaleniu opon mózgowych (np. bólem głowy, któremu towarzyszą zmiany psychiczne, takie jak splątanie, omamy i (lub) zmiany osobowości) należy szybko przeprowadzić badania diagnostyczne. W przypadku stwierdzenia kryptokokowego zapalenia opon mózgowych należy wstrzymać podawanie fingolimodu i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie konieczności wznowienia leczenia

fingolimodem należy przeprowadzić konsultację wielodyscyplinarną (tj. z udziałem specjalisty z zakresu chorób zakaźnych).

Eliminacja fingolimodu z organizmu po zaprzestaniu leczenia może trwać do dwóch miesięcy, w związku z czym ostrożność względem wystąpienia objawów zakażenia należy zachować do końca tego okresu. Należy poinformować chorych o konieczności zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia fingolimodem i po upływie do dwóch miesięcy od jego zakończenia.

Obrzęk plamki

Obrzęk plamki w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów zgłaszano u 0,5% chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg, przy czym występował on głównie w czasie pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Jeżeli w którymkolwiek momencie leczenia chorzy zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie plamki.

Chorzy z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz chorzy na cukrzycę podlegają zwiększonemu ryzyku wystąpienia obrzęku plamki. Stosowanie produktu leczniczego Gilenya® nie było badane u chorych na MS i z współistniejącą cukrzycą. Zaleca się, by chorzy na MS i z współistniejącą cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie przeszli badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz byli poddawani kontrolnym badaniom okulistycznym podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya®.

Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia fingolimodem u chorych z obrzękiem plamki. Zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Gilenya®, jeśli u chorego wystąpi obrzęk plamki. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia fingolimodem po ustąpieniu obrzęku plamki, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego chorego.

Czynność wątroby

U chorych na MS leczonych fingolimodem zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza ALAT, ale także GGT i AspAT. W badaniach klinicznych u 8,0% chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg odnotowano co najmniej 3-krotny wzrost

ALAT powyżej GGN w porównaniu z 1,9% chorych z grupy placebo. Wzrost aktywności transaminaz stanowiący 5-krotność GGN odnotowano u 1,8% chorych leczonych fingolimodem oraz u 0,9% chorych otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli doszło do ponad 5-krotnego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych powyżej GGN. U niektórych chorych po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych, co świadczyło o związku z podawaniem fingolimodu. W badaniach klinicznych, wzrost aktywności transaminaz obserwowano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w czasie pierwszych 12 miesięcy. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do normy w czasie około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem.

Stosowanie produktu leczniczego Gilenya® nie było badane u chorych z wcześniejszym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh) i u tych chorych produkt leczniczy Gilenya® nie powinien być stosowany.

Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia u chorych z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby, aż do jego ustąpienia.

Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy zapoznać się z ostatnimi (tj. uzyskanymi w czasie ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny. W przypadku braku objawów klinicznych, stężenie aminotransferaz wątrobowych należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się bardziej niż 5-krotnie powyżej GGN, badania kontrolne należy przeprowadzać częściej, włączając pomiar stężenia bilirubiny w surowicy oraz fosfatazy alkalicznej. Przy wielokrotnym potwierdzeniu wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych więcej niż 5-krotnie powyżej GGN, leczenie fingolimodem należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko w przypadku, gdy aktywność transaminazy wątrobowej ulegnie normalizacji.

W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczkę i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i przerwać podawanie produktu leczniczego Gilenya®, jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby (np. aktywność transaminaz wątrobowych powyżej 5-krotności GGN i/lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy). Wznowienie leczenia będzie zależało od tego, czy uda się określić inną przyczynę uszkodzenia wątroby czy nie oraz od korzyści

dla chorego wynikających z podjęcia leczenia w porównaniu z ryzykiem związanym z nawrotem zaburzeń czynności wątroby.

Mimo braku dowodów świadczących o tym, że chorzy z wcześniej istniejącą chorobą wątroby podlegają zwiększonemu ryzyku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania produktu leczniczego Gilenya®, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya® u chorych ze znaczącą chorobą wątroby w wywiadzie.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Fingolimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi w mechanizmie ich redystrybucji do wtórnych narządów limfatycznych, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u chorych leczonych fingolimodem. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów.

Wpływ na ciśnienie krwi

Chorzy z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków byli wykluczeni z badań klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem leku do obrotu. U chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia fingolimodem.

W badaniach klinicznych z MS u chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg. Zwiększenie to po raz pierwszy odnotowywano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono w trakcie dalszego stosowania leku. W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane zgłaszano u 6,5% chorych stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg oraz u 3,3% chorych przyjmujących placebo. Dlatego należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia fingolimodem.

Działania na układ oddechowy

Podczas leczenia fingolimodem obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV₁, ang. *forced expiratory volume*) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO, ang. *diffusion capacity for carbon*

monoxide). Zmiany te obserwowano poczynając od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Gilenya® u chorych na ciężką chorobę układu oddechowego, zwłóknienie płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

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

W badaniach klinicznych oraz w okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu, po zastosowaniu dawki 0,5 mg zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii. Do zgłaszanych objawów należał silny ból głowy o nagłym początku, nudności, wymioty, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe. Objawy PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia PRES, leczenie fingolimodem należy przerwać.

Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Gilenya® u chorych zmieniających leczenie z teryflunomidu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na leczenie fingolimodem. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy Gilenya®, należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale także zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny chorego (tj. cytopenii).

Leczenie fingolimodem może być na ogół rozpoczynane bezpośrednio po przerwaniu leczenia interferonem lub octanem glatirameru.

U chorych leczonych fumaranem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy zachować odpowiedni okres oczyszczania organizmu z leku, w czasie którego wyniki badania krwi powinny powrócić do stanu sprzed leczenia.

Z uwagi na długi okres półtrwania natalizumabu, po odstawieniu leku jego eliminacja zazwyczaj trwa do 2-3 miesięcy. Teryflunomid jest także wolno usuwany z osocza. Jeśli nie zastosuje się zabiegu przyspieszenia eliminacji leku, klirens teryflunomidu z osocza może zająć od kilku miesięcy do nawet 2 lat. Zaleca się stosowanie zabiegu przyspieszenia eliminacji teryflunomidu, opisanego w charakterystyce tego produktu leczniczego lub zachowanie okresu oczyszczania organizmu z leku trwającego przynajmniej 3,5 miesiąca. Należy zachować ostrożność dotyczącą możliwego nakładania się działań na układ immunologiczny chorego podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub teryflunomidu na leczenie fingolimodem.

Alemtuzumab ma głębokie i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ faktyczny czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia fingolimodem po leczeniu alemtuzumabem, chyba, że korzyści z takiej terapii wyraźnie przewyższają ryzyko dla danego chorego.

Decyzję o prowadzeniu długotrwałego, jednoczesnego leczenia kortykosteroidami należy podjąć po starannym rozważeniu.

Jednoczesne podawanie z silnymi lekami indukującymi cytochrom P450

Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem i silnymi lekami indukującymi cytochrom P450. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z ziołem dziurawca.

Przerwanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia fingolimodem, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby, w oparciu o okres półtrwania, fingolimod został usunięty z organizmu. Liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w czasie 1-2 miesięcy po zakończeniu leczenia. Rozpoczynanie podawania innych leków w tym czasie wiąże się z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia fingolimodem może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności.

7.14.2.1.2 Natalizumab

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Stosowanie produktu Tysabri® może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML⁴⁷, czyli oportunistycznego zakażenia wywołwanego przez wirus JC. PML może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Z uwagi na podwyższone ryzyko wystąpienia PML, lekarz specjalista i chory powinni indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia natalizumabem.

Chorych i ich opiekunów należy poinformować o wczesnych objawach przedmiotowych i podmiotowych PML.

Czynniki ryzyka związane z podwyższonym ryzykiem PML są następujące:

- ⊕ obecność przeciwciał anti-JCV;
- ⊕ czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata (doświadczenia dotyczące chorych leczonych natalizumabem ponad 4 lata są ograniczone, dlatego nie można obecnie oszacować ryzyka PML u tych chorych);
- ⊕ stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem.

Obecność przeciwciał anti-JCV określa różne poziomy ryzyka PML u chorych leczonych natalizumabem. Chorzy z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają podwyższone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z chorymi bez przeciwciał anti-JCV.

U chorych, u których występują wszystkie trzy czynniki ryzyka rozwoju PML (tj. dodatni wynik na obecność przeciwciał anti-JCV, leczenie natalizumabem ponad 2 lata oraz wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych) ryzyko to jest znacząco wyższe. U chorych, u których występują wszystkie trzy czynniki ryzyka, leczenie produktem Tysabri® można kontynuować tylko wtedy, jeżeli korzyści przeważają nad ryzykiem.

Badanie na obecność przeciwciał anti-JCV jest pomocne w oszacowaniu ryzyka leczenia natalizumabem. Zaleca się przeprowadzenie testu na obecność przeciwciał anti-JCV w surowicy przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem oraz u chorych przyjmujących natalizumab o nieznanym statusie tych przeciwciał. U chorych z ujemnym mianem

⁴⁷ do chwili obecnej rozpoznano ponad 400 przypadków PML w czasie terapii natalizumabem [119]

przeciwciał anti-JCV może jednak nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowe zakażenie JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Zaleca się też powtarzanie testu u chorych z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy. Test (ELISA) na obecność przeciwciał anti-JCV nie może posłużyć do zdiagnozowania PML. Z powodu usunięcia przeciwciał z surowicy, nie należy przeprowadzać testu na obecność przeciwciał anti-JCV podczas wymiany osocza, a także przez co najmniej 2 tygodnie po jej wykonaniu.

Przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem wymagane jest aktualne (zwykle z okresu ostatnich 3 miesięcy) badanie MRI (punkt odniesienia), a następnie powtarzanie tego badania co roku. Należy regularnie monitorować chorych. Po 2 latach należy ponownie poinformować wszystkich chorych o zagrożeniach związanych z leczeniem natalizumabem.

W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać dalsze podawanie leku do czasu wykluczenia PML. Lekarz powinien ocenić chorego i określić, czy objawy wskazują na dysfunkcję neurologiczną. W potwierdzonych przypadkach lekarz powinien stwierdzić, czy objawy są typowe dla stwardnienia rozlanego, czy wskazują na możliwe rozpoznanie PML. W razie wątpliwości należy rozważyć dalszą diagnostykę, w tym badanie MRI, najlepiej z podaniem kontrastu (dla porównania z wynikiem MRI sprzed leczenia), badanie PMR w kierunku DNA⁴⁸ wirusa JC oraz powtórne badanie neurologiczne. Po wykluczeniu przez lekarza PML (jeśli to konieczne, przez powtórzenie badań klinicznych, obrazowych i laboratoryjnych, gdy nadal istnieje podejrzenie kliniczne) można wznowić leczenie natalizumabem.

Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML, których chory może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych lub psychiczne). Chorym należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu partnera lub opiekunów, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których obecności chory nie jest świadomy.

Zgłaszano przypadki PML następującej po zaprzestaniu leczenia natalizumabem u chorych, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących tę chorobę. Chorzy i lekarze przez około 6 miesięcy od zaprzestania leczenia natalizumabem powinni nadal zwracać uwagę na każdy nowy przedmiotowy czy podmiotowy objaw sugerujący PML. Jeśli u chorego rozwinie się PML, podawanie produktu Tysabri® trzeba przerwać na stałe.

⁴⁸ ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy

Po normalizacji czynności układu immunologicznego obserwowano poprawę u chorych z upośledzeniem odporności i z PML.

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS, ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome*)

Zespół IRIS występuje u prawie wszystkich chorych z PML leczonych natalizumabem po odstawieniu lub usunięciu produktu Tysabri® z ustroju, np. poprzez wymianę osocza. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u chorych z PML, co może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS, który wystąpił w ciągu kilku dni do kilku tygodni po wymianie osocza u chorych z PML leczonych natalizumabem oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML.

Inne zakażenie oportunistyczne

Podczas stosowania produktu Tysabri® występowały inne zakażenia oportunistyczne, głównie u chorych z chorobą Crohna i z upośledzeniem odporności lub z istotną chorobą współistniejącą. Obecnie nie można jednak wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas stosowania produktu Tysabri® u chorych bez chorób współistniejących. Zakażenia oportunistyczne wykryto również u chorych na MS, u których stosowano produkt Tysabri® w monoterapii. Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zakażeń oportunistycznych podczas leczenia natalizumabem i powinni uwzględnić je w rozpoznaniu różnicowym zakażeń występujących u chorych leczonych natalizumabem. W razie podejrzenia zakażenia oportunistycznego należy wstrzymać podawanie natalizumabu do czasu przeprowadzenia dalszych badań i wykluczenia takiego zakażenia. Jeśli u chorego otrzymującego produkt Tysabri® rozwinie się zakażenie oportunistyczne, podawanie leku musi zostać przerwane na stałe.

Nadwrażliwość

Podawanie produktu Tysabri® może wiązać się z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych. Reakcje te występują zwykle w trakcie infuzji lub do 1 godziny po jej zakończeniu. Ryzyko nadwrażliwości jest większe podczas początkowych infuzji oraz u chorych, którzy zostali poddani powtórnemu działaniu produktu Tysabri® po początkowym krótkotrwałym podawaniu (jedna lub dwie infuzje) i dłuższym okresie bez leczenia (3 miesiące lub więcej). Należy jednak uwzględnić możliwość wystąpienia reakcji

nadwrażliwości podczas każdej infuzji i obserwować chorych w trakcie infuzji i przez 1 godzinę po jej zakończeniu. Należy także zapewnić dostęp do środków potrzebnych do leczenia reakcji nadwrażliwości.

Należy przerwać podawanie produktu Tysabri® i rozpocząć odpowiednie leczenie, jeśli wystąpią pierwsze objawy przedmiotowe lub podmiotowe nadwrażliwości. Leczenie musi zostać przerwane na stałe u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości.

Leczenie skojarzone lub podawanie leków immunosupresyjnych w przeszłości

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Tysabri® w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi i przeciwnowotworowymi nie została w pełni ustalona. Jednoczesne stosowanie tych leków z natalizumabem może zwiększać ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych i z tego względu jest przeciwwskazane. U chorych leczonych w przeszłości lekami immunosupresyjnymi występuje większe ryzyko PML. Należy zachować ostrożność u chorych leczonych wcześniej produktami immunosupresyjnymi, aby zapewnić wystarczający czas do powrotu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem lekarze muszą ocenić indywidualnie każdego chorego, w celu określenia stanu upośledzenia odporności. W badaniach klinicznych stwardnienia rozсіяnego 3. fazy leczenie skojarzone rzutów krótkimi cyklami kortykosteroidów nie było związane z większą częstością zakażeń, dlatego też krótkie cykle kortykosteroidów można stosować w połączeniu z natalizumabem.

Immunogenność

Zaostrzenia choroby lub zdarzenia związane z infuzją produktu mogą wskazywać na rozwój przeciwciał przeciw natalizumabowi. W takiej sytuacji należy ocenić obecność przeciwciał i w przypadku dodatniego wyniku testu potwierdzającego po 6 tygodniach, leczenie należy przerwać, ponieważ obecność przetrwałych przeciwciał wiąże się ze znacznym zmniejszeniem skuteczności produktu Tysabri® i zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości.

Ponieważ chorzy, którzy początkowo zostali poddani krótkotrwałemu działaniu produktu Tysabri®, a następnie przez dłuższy czas nie byli nim leczeni, są bardziej narażeni na wystąpienie nadwrażliwości w przypadku ponownego podania dawki, należy zbadać ich na obecność przeciwciał i jeżeli w teście potwierdzającym po 6 tygodniach wyniki pozostają pozytywne, leczenie nie powinno zostać wznowione.

Oddziaływanie na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu Tysabri® na rynek zgłaszano spontaniczne ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby. Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W niektórych przypadkach działania te powtórzyły się, gdy produkt Tysabri® został podany ponownie po przerwie. U niektórych chorych z nieprawidłowymi testami wątrobowymi w wywiadzie po podaniu produktu Tysabri® zaobserwowano pogorszenie wyników tych testów. Chorzy powinni być odpowiednio monitorowani pod względem zaburzenia czynności wątroby i poinstruowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem, gdy zaobserwują objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące uszkodzenie wątroby, takie jak żółtaczkę lub wymioty. W przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania produktu Tysabri®.

Przerywanie leczenia natalizumabem

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu podawania natalizumabu lekarz musi mieć świadomość, że natalizumab utrzymuje się we krwi i jego działania farmakodynamiczne (np. zwiększenie liczby limfocytów) trwają przez około 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Rozpoczęcie w tym okresie leczenia innymi lekami będzie w rzeczywistości stanowiło leczenie skojarzone z natalizumabem. W badaniach klinicznych podawanie produktów leczniczych, takich jak interferon i octan glatirameru, w tym okresie nie wiązało się z mniejszym bezpieczeństwem. Dane dotyczące jednoczesnej ekspozycji na leki immunosupresyjne u chorych na MS nie są dostępne. Zastosowanie tych produktów leczniczych wcześniej po przerwaniu leczenia natalizumabem może spowodować addycję działania immunosupresyjnego. Należy to starannie rozważyć w poszczególnych przypadkach. Wskazane może być zachowanie przerwy, w celu eliminacji natalizumabu z ustroju. Stosowanie w badaniach klinicznych krótkich cykli steroidów w leczeniu nawrotów nie wiązało się z większą liczbą zakażeń.

Chorzy stosujący dietę z kontrolą spożycia sodu

Produkt Tysabri® zawiera 2,3 mmola (czyli 52 mg) sodu w fiołce produktu leczniczego. Po rozcieńczeniu w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), produkt leczniczy zawiera 17,7 mmola (czyli 406 mg) sodu w dawce. Informację tę powinni uwzględnić chorzy stosujący dietę z kontrolą spożycia sodu.

Ostrzeżenia ogólne

Lekarze muszą przedyskutować z chorymi korzyści i ryzyko związane z leczeniem natalizumabem i wydać chorym kartę ostrzegawczą chorego. Chorych należy poinstruować, że jeśli wystąpią zakażenia, powinni powiadomić lekarza, iż są leczeni natalizumabem. Chorzy powinni zostać także poinformowani przez lekarza, jak ważne jest nieprzerwanie przyjmowania leku, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia.

7.14.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych (fingolimod oraz natalizumab)

Ocenę bezpieczeństwa produktu leczniczego Gilenya® przedstawiono na podstawie wyników z dwóch badań klinicznych III fazy kontrolowanych placebo i jednego badania klinicznego III fazy kontrolowanego substancją czynną. Badania te były prowadzone z udziałem chorych na RRMS. Populacja ta obejmowała łącznie 2 431 chorych leczonych fingolimodem (0,5 lub 1,25 mg). Badanie *FREEDOMS* było 2-letnim badaniem klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym z udziałem 854 chorych leczonych fingolimodem (placebo: 418). Badanie *FREEDOMS II* było 2-letnim badaniem klinicznym kontrolowanym placebo, z udziałem 728 chorych na MS, leczonych fingolimodem (placebo: 355). W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane produktu leczniczego Gilenya® obserwowane w badaniach *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II*.

W badaniach kontrolowanych placebo obejmujących 1 617 chorych na MS leczonych natalizumabem przez maksymalnie 2 lata i 1 135 chorych stosujących placebo, działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 5,8% chorych leczonych natalizumabem i 4,8% chorych stosujących placebo. W czasie 2 lat trwania badań działania niepożądane leku zgłosiło 43,5% chorych leczonych natalizumabem i 39,6% otrzymujących placebo.

W badaniach kontrolowanych placebo u chorych na MS leczonych natalizumabem w zalecanej dawce największą częstość występowania działań niepożądanych stwierdzano dla: zawrotów głowy, nudności, pokrzywki i dreszczy związanych z infuzjami.

Częstość ich występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 59.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Gilenya® oraz Tysabri® w badaniach klinicznych

	Fingolimod		Natalizumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa, zapalenie zatok	Bardzo często	Zakażenie dróg moczowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
	Zakażenia herpeswirusami, zapalenie oskrzeli, łupież pstry	Często		
	Zapalenie płuc	Niezbyt często		
	Zakażenia kryptokokowe**	Częstość nieznana	n/d	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia, leukopenia	Często	n/d	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, wysypka	Częstość nieznana	Pokrzywka	Często
			Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Często	n/d	
	Obniżenie nastroju	Niezbyt często		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy	Często
	Zawroty głowy, migrena	Częste	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	Niezbyt często
	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	Rzadko*		
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	Często	n/d	
	Obrzęk płamki	Niezbyt często		
Zaburzenia serca	Bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy	Często	n/d	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Często	n/d	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często	n/d	
	Duszność	Często		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	Wymioty, nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk, łysienie, świąd	Często	n/d	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często	Bóle stawów	Często

	Fingolimod		Natalizumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często	Dreszcze, gorączka, zmęczenie	Często
Badania diagnostyczne	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, GGT, AspAT)	Bardzo często	n/d	
	Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	Często		
	Zmniejszenie liczby neutrofilów	Częstość nieznana		

*niezgłaszane w badaniach *FREEDOMS*, *FREEDOMS II* i *TRANSFORMS*. Kategorie częstości występowania zostały ustalone w oparciu o szacunkowe narażenie na fingolimod około 10 000 chorych we wszystkich badaniach klinicznych

** zakażenia kryptokokowe, w tym pojedyncze przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych zgłaszano po wprowadzeniu leku do obrotu

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gilenya®* [99] oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tysabri®* [100]

7.14.2.3. Opis poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych

7.14.2.3.1 Fingolimod

W zbiorczych danych z tych dwóch badań, najcięższymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Gilenya® w dawce 0,5 mg były zakażenia, obrzęk płamki i przejściowy blok przedsionkowo-komorowy na początku leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 10\%$) produktu leczniczego Gilenya® 0,5 mg należały grypa, zapalenie zatok, ból głowy, biegunka, ból pleców, wzrost aktywności enzymów wątrobowych i kaszel. Najczęstszym (2,2%) działaniem niepożądanym zgłaszanym dla produktu leczniczego Gilenya® 0,5 mg, prowadzącym do przerwania leczenia był wzrost aktywności ALAT. W trwającym rok badaniu *TRANSFORMS* z udziałem 849 chorych leczonych fingolimodem, w którym jako lek porównawczy stosowano interferon beta-1a, działania niepożądane były na ogół podobne do działań obserwowanych w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z uwzględnieniem różnic w czasie trwania badania.

Zakażenia

W badaniach klinicznych w MS całkowita częstość występowania zakażeń (65,1%) po podaniu FIN w dawce 0,5 mg była podobna jak po podaniu placebo. Jednak u chorych leczonych fingolimodem częściej występowały zakażenia dolnych dróg oddechowych,

głównie zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc oraz w mniejszym stopniu zakażenia herpeswirusami.

Donoszono o występowaniu przypadków rozsianych zakażeń herpeswirusami, w tym przypadków śmiertelnych, nawet po stosowaniu dawki 0,5 mg.

Obrzęk plamki

W badaniach klinicznych w MS obrzęk plamki występował u 0,5% chorych leczonych FIN w dawce 0,5 mg. Większość tych przypadków miała miejsce w czasie pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Niektórzy chorzy zgłaszali takie objawy jak nieostre widzenie lub pogorszenie ostrości wzroku, natomiast u innych chorych obrzęk plamki był bezobjawowy i został rozpoznany podczas rutynowego badania okulistycznego. Obrzęk plamki na ogół ulegał poprawie lub ustępował samoistnie po przerwaniu leczenia fingolimodem. Nie oceniano ryzyka rzutu po wznowieniu leczenia.

Częstość występowania obrzęku plamki jest zwiększona u chorych na MS i z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie (17% u chorych z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka w porównaniu do 0,6% bez takiego wywiadu). Stosowanie produktu leczniczego Gilenya® u chorych na MS i cukrzycę, chorobą związaną ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku plamki, nie było badane.

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych w MS maksymalne spowolnienie częstości akcji serca obserwowano w czasie 6 godzin od rozpoczęcia leczenia i oznaczało ono zmniejszenie średniej częstości akcji serca o 12-13 uderzeń na minutę po podaniu produktu leczniczego Gilenya® w dawce 0,5 mg. U chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya® 0,5 mg częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę obserwowano rzadko. Średnia częstość akcji serca powracała do stanu wyjściowego w czasie miesiąca przewlekłego leczenia. Bradykardia była na ogół bezobjawowa, jednak u niektórych chorych występowały łagodne lub umiarkowane objawy obejmujące niedociśnienie, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i/lub kołatania serca, które ustępowały w czasie pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia.

W badaniach klinicznych w MS wykryto blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PR w EKG) po rozpoczęciu leczenia u 4,7% chorych przyjmujących fingolimod w dawce 0,5 mg, u 2,8% chorych przyjmujących domięśniowo interferon beta-1a oraz u 1,6% chorych otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia wykryto u mniej niż 0,2% chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya® 0,5 mg. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano pojedyncze zgłoszenia przemijającego, samoistnie ustępującego, pełnego bloku przedsionkowo-komorowego podczas sześciogodzinnej obserwacji chorego od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya®. Stan chorych samoistnie powrócił do normy. Zaburzenia przewodzenia obserwowane zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu, były zazwyczaj przemijające, bezobjawowe i ustępowały w czasie pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. Mimo iż większość chorych nie wymagała interwencji medycznej, jeden chory leczony fingolimodem w dawce 0,5 mg otrzymał izoprenalinę z powodu bloku przedsionkowo-komorowego typu Mobitz I drugiego stopnia.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano pojedyncze zdarzenia występujące z opóźnieniem w czasie pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia, w tym przemijającą asystolię i zgon z niewyjaśnionej przyczyny. Ocena tych przypadków była utrudniona z powodu jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych i/lub choroby współistniejącej. Związek tych zdarzeń z fingolimodem jest niepewny.

Ciśnienie krwi

W badaniach klinicznych w MS stosowanie produktu leczniczego Gilenya® 0,5 mg było związane ze średnim zwiększeniem skurczowego ciśnienia krwi o około 3 mmHg oraz rozkurczowego ciśnienia krwi o około 1 mmHg obserwowanym około 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Wzrost ten utrzymywał się w miarę kontynuowania terapii. Nadciśnienie zgłaszano u 6,5% chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg oraz u 3,3% chorych otrzymujących placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki nadciśnienia w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia oraz pierwszego dnia leczenia, które mogą wymagać podania leków przeciwnadciśnieniowych lub odstawienia produktu leczniczego Gilenya®.

Czynność wątroby

U chorych na MS leczonych fingolimodem zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych w MS u 8,0% oraz 1,8% chorych leczonych

fingolimodem 0,5 mg wystąpił bezobjawowy wzrost aktywności ALAT w surowicy krwi odpowiednio o $\geq 3x$ GGN (górną granicę normy) i $\geq 5x$ GGN. U niektórych chorych ponowny wzrost aktywności transaminaz wątrobowych miał miejsce po wznowieniu leczenia, potwierdzając istnienie związku z produktem leczniczym. W badaniach klinicznych, wzrost aktywności ALAT odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w czasie pierwszych 12 miesięcy. Aktywność ALAT w surowicy powróciła do normy w czasie około 2 miesięcy po odstawieniu produktu leczniczego Gilenya®. U niewielkiej liczby chorych (N=2 przy dawce 0,5 mg) ze wzrostem aktywności ALAT $\geq 5x$ GGN, którzy kontynuowali fingolimodem, aktywność enzymów wróciła do normy po około 5 miesiącach.

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniach klinicznych miały miejsce rzadkie zdarzenia dotyczące układu nerwowego u chorych leczonych fingolimodem w dawce 5,0 mg, w tym udary niedokrwienne i krwotoczne oraz nietypowe zaburzenia neurologiczne, takie jak incydenty zbliżone do ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia.

Układ oddechowy

Podczas leczenia fingolimodem, począwszy od 1. miesiąca obserwowano nieznaczne, zależne od dawki zmniejszenie FEV₁ i DLCO, które następnie ulegały stabilizacji. W 24. miesiącu, procentowe zmniejszenie przewidywanej FEV₁ względem wartości wyjściowych wynosiło 2,7% dla fingolimodu 0,5 mg oraz 1,2% dla placebo, różnica ta jednak zatarła się po zakończeniu leczenia. Zmniejszenie DLCO w miesiącu 24. wyniosło 3,3% dla fingolimodu 0,5 mg oraz 2,7% dla placebo.

Chłoniaki

Obserwowano przypadki różnych typów chłoniaków, zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr. Częstość występowania chłoniaków (z komórek B i T) po zastosowaniu produktu leczniczego Gilenya® była większa w badaniach klinicznych niż spodziewana w populacji ogólnej.

Zespół fagocytarny

U chorych leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zespołu hemofagocytarnego zakończone zgonem w przebiegu zakażeń. Zespół hemofagocytarny to rzadka choroba, opisywana w związku z zakażeniami oraz różnymi chorobami autoimmunologicznymi.

7.14.2.3.2 Natalizumab

Reakcje na infuzję

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących chorych na MS zdarzenie związane z infuzją zdefiniowano jako działanie niepożądane występujące w trakcie infuzji lub w ciągu 1 godziny po jej zakończeniu. Zdarzenia te występowały u 23,1% chorych leczonych natalizumabem i 18,7% chorych w grupie stosującej placebo. Zdarzenia występujące częściej w grupie leczonej natalizumabem w porównaniu do grupy placebo obejmowały zawroty głowy, nudności, pokrzywkę i dreszcze.

Reakcje nadwrażliwości

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących chorych na MS reakcje nadwrażliwości wystąpiły maksymalnie u 4% chorych. Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne występowały u mniej niż 1% chorych otrzymujących natalizumab. Reakcje nadwrażliwości zwykle występowały w trakcie infuzji lub w ciągu 1 godziny po jej zakończeniu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o reakcjach nadwrażliwości, które występowały z jednym lub więcej spośród następujących objawów towarzyszących: hipotonią, nadciśnieniem tętniczym, bólem w klatce piersiowej, uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, dusznością i obrzękiem naczynioruchowym, oprócz bardziej typowych objawów, takich jak wysypka i pokrzywka.

Immunogenność

U 10% chorych przeciwciała przeciw natalizumabowi wykryto w dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących chorych na MS. Przetrwale przeciwciała przeciwko natalizumabowi (jeden dodatni wynik testu odtwarzalny podczas ponownego testu co najmniej 6 tygodni później) rozwinęły się u 6% chorych. Przeciwciała wykryto w jednym tylko oznaczeniu dodatkowo u 4% chorych. Obecność przetrwałych przeciwciał wiązała się z istotnym zmniejszeniem skuteczności natalizumabu i zwiększoną liczbą reakcji nadwrażliwości. Dodatkowe reakcje związane z infuzją u chorych z przetrwałymi przeciwciałami obejmowały drżenia, nudności, wymioty i uderzenia gorąca.

Jeśli po około 6 miesiącach leczenia podejrzewa się obecność przetrwałych przeciwciał, na podstawie zmniejszonej skuteczności lub występowania zdarzeń związanych z infuzją produktu, można je oznaczyć i potwierdzić, wykonując drugi test 6 tygodni po uzyskaniu pierwszego dodatniego wyniku oznaczenia. Biorąc pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności leku i zwiększenia częstości reakcji nadwrażliwości lub reakcji związanych z infuzją u chorych z przetrwałymi przeciwciałami, leczenie należy przerwać.

Zakażenia (w tym PML i zakażenia oportunistyczne)

W dwuletnich kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących chorych na MS częstość występowania zakażeń wynosiła około 1,5 na pacjentorok w grupie chorych leczonych natalizumabem oraz otrzymujących placebo. Rodzaj zakażeń był zbliżony w obu grupach. W badaniu klinicznym chorych na MS zgłoszono przypadek biegunki spowodowanej *Cryptosporidium*. W innych badaniach klinicznych obserwowano przypadki innych zakażeń oportunistycznych, z których część była zakończona zgonem. W badaniach klinicznych, zakażenia wirusem opryszczki (wirus *Varicella Zoster*, wirus *Herpes simplex*) wystąpiły nieznacznie częściej u chorych leczonych natalizumabem niż u chorych przyjmujących placebo.

Po wprowadzeniu leku na rynek zgłaszano przypadki poważnych powikłań, w tym jeden przypadek śmiertelny z powodu opryszczkowego zapalenia mózgu. Większość chorych nie przerwała leczenia natalizumabem podczas zakażenia. Ustąpienie zakażenia nastąpiło po zastosowaniu odpowiedniego leczenia. Zgłaszano przypadki PML w badaniach klinicznych, w badaniach obserwacyjnych po wprowadzeniu produktu do obrotu i w ramach biernej obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Oddziaływania na wątrobę

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszane były spontaniczne ciężkie przypadki uszkodzeń wątroby, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz hiperbilirubinemia.

Nowotwory złośliwe

Po dwóch latach leczenia nie obserwowano różnic w częstości występowania ani rodzaju nowotworów złośliwych pomiędzy chorymi przyjmującymi natalizumab a grupą przyjmującą placebo. Jednakże wymagana jest obserwacja chorych przyjmujących lek przez dłuższy czas, aby wykluczyć wpływ natalizumabu na występowanie nowotworów złośliwych.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W dwuletnim kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym chorych na MS, leczenie natalizumabem wiązało się ze zwiększeniem liczby krążących limfocytów, monocytów, eozynofiliów, bazofiliów i jądrowych postaci krwinek czerwonych. Nie obserwowano zwiększenia liczby neutrofilów. Zwiększenie liczby limfocytów, monocytów, eozynofiliów i bazofiliów, w porównaniu do stanu wyjściowego, mieściło się w zakresie od 35% do 140% dla poszczególnych rodzajów komórek, jednak średnie liczby komórek pozostały w zakresie prawidłowym. Podczas leczenia natalizumabem wykazano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny (średnie zmniejszenie o 0,6 g/dl), hematokrytu (średnie zmniejszenie o 2%) i erytrocytów (średnie zmniejszenie o $0,1 \times 10^6/l$). Wszystkie zmiany w parametrach hematologicznych powróciły do wartości sprzed leczenia zwykle w okresie 16 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki produktu Tysabri®. Ponadto zmianom nie towarzyszyły objawy kliniczne. Istnieją doniesienia z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu o wystąpieniu eozynofilii (liczba eozynofiliów $>1500/m^3$) bez objawów klinicznych. W przypadkach, w których przerywano leczenie natalizumabem, zwiększona liczba eozynofiliów powracała do normy.

7.14.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

7.14.3.1. Fingolimod

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA zamieszczono informację, że stosowanie fingolimodu może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

Bradyarytmia i blok przedsionkowo-komorowy

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya® może spowodować wystąpienie bradyarytmii lub bloku przedsionkowo-komorowego, dlatego należy monitorować chorych rozpoczynających leczenie fingolimodem. Po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya® spowolnienie akcji serca rozpoczyna się w ciągu godziny. Spowolnienie to osiąga maksimum w czasie 6 godzin. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca, wraca do wartości wyjściowych średnio w ciągu jednego miesiąca. W badaniach klinicznych

objawowa bradykardia po podaniu pierwszej dawki leku była zgłaszana w przypadku 0,6% chorych stosujących fingolimod oraz u 0,1% chorych otrzymujących placebo.

Stosowanie produktu leczniczego Gilenya® może powodować także przejściowe wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych po podaniu pierwszej dawki leku blok przedsionkowo-komorowy I stopnia występował u 4,7% chorych stosujących fingolimod oraz u 1,6% chorych stosujących placebo. Zaburzenia przewodzenia były zwykle przejściowe i bezobjawowe. Ustępowały one w czasie 24 godzin i jedynie w niewielkiej części przypadków wymagały podania atropiny lub izoprenaliny.

Po wprowadzeniu leku do obrotu w czasie 6-godzinnej obserwacji chorych po podaniu pierwszej dawki leku obserwowano wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia oraz bloku przedsionkowo-komorowego z zastępczym rytmem węzłowym. Raportowano też przypadki przejściowej asystolii oraz niewyjaśniony zgon, jednak nie wykazano związku tych zdarzeń ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya®.

Zakażenia

Produkt leczniczy Gilenya® wywołuje zależne od dawki zmniejszenie liczby limfocytów w krwi obwodowej do 20-30% wartości wyjściowych. Jest to spowodowane odwracalnym zatrzymaniem limfocytów w tkankach limfatycznych. Efekt ten zwiększa ryzyko wystąpienia zakażenia (również ciężkiego).

Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem, powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszej terapii) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia u chorego ciężkiego zakażenia oraz dokonać ponownej oceny korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem fingolimodu przed ponownym wdrożeniem terapii. Chory powinien być monitorowany pod kątem zakażeń również w czasie do 2 miesięcy od przerwania leczenia, ponieważ tyle wynosi czas całkowitej eliminacji leku z organizmu. Chorzy, u których występuje aktywne, ostre lub przewlekłe zakażenie powinni rozpocząć stosowanie fingolimodu dopiero po jego wyleczeniu. Przed wprowadzeniem leku do obrotu nie zgłaszano przypadków zgonów związanych z zakażeniem wirusowym u chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya®. W badaniach klinicznych całkowita częstość występowania zakażeń (w tym ciężkich zakażeń) była zbliżona w grupach stosujących FIN i placebo.

Stosowanie produktu leczniczego Gilenya® w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi, immunosupresyjnymi lub modulującymi układ odpornościowy (a także kortykosteroidów) może prawdopodobnie zwiększać ryzyko wystąpienia immunosupresji. W przypadku zmiany innego leczenia immunosupresyjnego na fingolimod należy wprowadzić odpowiednią przerwę z uwagi na możliwość wystąpienia addycyjnego efektu immunosupresyjnego. Zaleca się także, by przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya® przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca u chorych, u których nie jest znana dokumentacja dotycząca szczepień przeciwko tym wirusom lub którzy nie chorowali na ospę. U chorych z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem. Leczenie produktem leczniczym Gilenya® należy rozpocząć 1 miesiąc po szczepieniu.

Obrzęk plamki

Fingolimod zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku plamki. Przed rozpoczęciem leczenia oraz po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Jeżeli w którymkolwiek momencie leczenia chorzy zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badania dodatkowe.

W badaniach klinicznych obrzęk plamki (w tym w połączeniu z innymi zaburzeniami widzenia) występował u 0,5% chorych stosujących FIN i 0,4% chorych otrzymujących placebo. U większości chorych obrzęk plamki ustąpił samoistnie lub po podaniu leczenia po przerwaniu stosowania leku badanego. W części przypadku występowała szcążkowa utrata widzenia utrzymująca się mimo ustąpienia obrzęku plamki. Decyzję odnośnie kontynuacji leczenia u chorych, u których wystąpił obrzęk plamki, należy podjąć indywidualnie u każdego chorego w oparciu o ocenę korzyści i ryzyka związanego z leczeniem.

U chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka oraz chorych z cukrzycą w wywiadzie ryzyko wystąpienia obrzęku plamki jest zwiększone. Chorzy na stwardnienie rozsiane i współistniejącą cukrzycę lub z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie powinni przejść badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz kontrolne badania okulistyczne podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya®.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

Zgłaszano rzadkie przypadki PRES u chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya®. Objawy zespołu (nagły silny ból głowy o nagłym początku, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe) są zazwyczaj odwracalne, mogą jednak prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia PRES, leczenie produktem leczniczym Gilenya® należy przerwać.

Zaburzenia w obrębie układu oddechowego

Podczas stosowania fingolimodu obserwowano zależne od dawki zmniejszenie FEV₁ i DLCO. Zmiany te obserwowano, poczynając od 1. miesiąca leczenia. Po 24 miesiącach zmniejszenie względem wartości początkowych FEV₁ i DLCO występowało odpowiednio u 2,8% i 3,3% chorych stosujących FIN 0,5 mg i 1,0% i 0,5% chorych otrzymujących placebo. Zmniejszenie FEV₁ ustępowało po przerwaniu leczenia. Stosując produkt leczniczy Gilenya® u chorych należy wykonać badanie spirometryczne oraz ocenę DLCO.

Uszkodzenie wątroby

Produkt leczniczy Gilenya® może powodować wzrost aktywności enzymów wątrobowych, dlatego przed rozpoczęciem leczenia u chorych należy ocenić stężenie aminotransferaz i bilirubiny.

W badaniach klinicznych u 14% chorych leczonych fingolimodem i u 3% chorych z grupy placebo odnotowano co najmniej 3-krotny wzrost aktywności transaminaz powyżej GGN. Pięciokrotny wzrost aktywności transaminaz powyżej GGN odnotowano u 4,5% chorych leczonych fingolimodem oraz u 1% chorych otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli doszło do ponad 5-krotnego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych powyżej GGN. U części chorych po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do poziomu normalnego w czasie około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem.

W przypadku wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewyjaśnionej przyczyny, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt, żółtaczka i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy monitorować aktywność enzymów

wątrobowych. Jeżeli dojdzie do znacznego uszkodzenia wątroby potwierdzonego badaniami, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Gilenya®.

Uszkodzenie płodu

Z uwagi na potencjalnie szkodliwy wpływ produktu leczniczego Gilenya® na płód, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w czasie trwania leczenia oraz do 2 miesięcy po jego zakończeniu (czas eliminacji leku z organizmu).

Wpływ na ciśnienie krwi

W badaniach klinicznych u chorych leczonych fingolimodem obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg. Wzrost ten to po raz pierwszy raportowano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Utrzymywał się on w trakcie dalszego stosowania leku. Nadciśnienie zgłaszano u 8% chorych stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg oraz u 4% chorych przyjmujących placebo. Podczas leczenia fingolimodem należy monitorować ciśnienie krwi.

Wpływ na układ odpornościowy

Fingolimod jest obecny we krwi obwodowej i może wpływać na zmniejszenie liczby limfocytów, nawet do 2 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku. Liczba limfocytów powraca do wartości prawidłowych w czasie 1-2 miesięcy od przerwania terapii. Przed wprowadzeniem w tym okresie innych leków, należy rozważyć, czy nie wywołają one np. addycyjnego efektu immunosupresyjnego.

W badaniu klinicznym najczęściej ($\geq 10\%$ chorych) występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg były: ból głowy (25%), zwiększenie stężenia AspAT lub ALAT (14%), grypa wywołana infekcją wirusową (13%), biegunka (12%), ból pleców (12%) oraz kaszel (10%). W grupie placebo jedynie ból głowy i grypa wywołana infekcją wirusową występowały u co najmniej 10% chorych. Jedynym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia było zwiększenie stężenia aminotransferaz w surowicy występujące u 3,8% chorych stosujących FIN. Przed wprowadzeniem leku do obrotu raportowano przypadki zaburzeń naczyniowych i chłoniaka, jednak ich związek ze stosowaniem fingolimodu nie został udowodniony.

7.14.3.2. Natalizumab

W wyniku przeglądu bazy FDA do analizy włączono 4 dokumenty oceniające bezpieczeństwo natalizumabu. Dokument *FDA 2015*, *FDA 2008*, *FDA 2006* oraz *FDA 2006a*. Treść dokumentów z 2008 i 2006 roku powieliała się z treścią opublikowaną w 2015 roku, dlatego poniżej uwzględniono jedynie opis z najbardziej aktualnego dokumentu.

FDA 2015

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA zamieszczono informację, że stosowanie natalizumabu może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

Stosowanie produktu Tysabri® może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML. Jest to oportunistyczne zakażenie wywoływane przez wirus JC i rozwijające się w obrębie mózgu. PML występuje głównie u chorych z obniżoną odpornością i może doprowadzić do zgonu lub niesprawności o ciężkim nasileniu.

Znane czynniki ryzyka związane z podwyższonym ryzykiem rozwoju PML obejmują:

- ⊕ długi czas leczenia (szczególnie >2 lata). Dane dotyczące chorych leczonych natalizumabem ponad 6 lat są ograniczone;
- ⊕ stosowanie uprzednio leków immunosupresyjnych (np. mitoksantron, metotreksat, cyklofosfamid);
- ⊕ obecność przeciwciał anti-JCV. Chorzy, u których występują przeciwciała anti-JCV mają wyższe ryzyko wystąpienia PML.

W czasie oceny potencjalnych korzyści wynikających z rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tysabri® należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia PML.

Zakażenie wirusem JC warunkuje wystąpienie PML, jednak test na obecność przeciwciał anti-JCV nie powinien być stosowany do rozpoznawania PML. Chorzy z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV mają podwyższone ryzyko wystąpienia PML w porównaniu z chorymi bez przeciwciał anti-JCV. Jednak u chorych, u których nie wykryto przeciwciał anti-JCV, nadal występuje ryzyko PML z uwagi na możliwość wystąpienia nowego zakażenia JCV lub fałszywie ujemnego wyniku badania. Wskaźnik zmiany ujemnego

wyniku na obecność przeciwciał anti-JCV, na wynik dodatni u chorych na MS wynosi od 3 do 8% rocznie. Dlatego też u chorych z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV, należy okresowo wykonywać powtarzane badania. Chorzy z co najmniej raz wykrytą obecnością przeciwciał anti-JCV uważani są za chorych JCV (+) bez względu na wynik poprzednich i kolejnych badań. Nie należy przeprowadzać testu na obecność przeciwciał anti-JCV przez co najmniej 2 tygodnie po wymianie osocza mającego na celu usunięcie przeciwciał anti-JCV z surowicy.

Nie istnieje lek, który pozwala niezawodnie zapobiegać PML lub odpowiednio ją leczyć. Brak jest danych dotyczących wpływu wczesnego rozpoznania PML i przerwania leczenia produktem Tysabri® na obniżenie stopnia nasilenia choroby. PML rozpoznawano także po przerwaniu leczenia, u chorych, u których w chwili przerwania nie występowały objawy wskazujące na jej rozwój. Dlatego też chorzy powinni być monitorowani pod kątem nowych objawów mogących wskazywać na rozwój PML przez co najmniej 6 miesięcy od przerwania stosowania produktu leczniczego Tysabri®.

Natalizumab nie powinien być stosowany u chorych przewlekłe otrzymujących leki immunosupresyjne lub immunomodulujące, a także u chorych, u których występują schorzenia układowe wpływające na upośledzenie funkcji układu odpornościowego.

Przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem wymagane jest badanie MRI. Badanie to może być także pomocne w przypadku różnicowania objawów MS od objawów wskazujących na rozwój PML. Chorzy stosujący natalizumab powinni być monitorowani pod kątem nowych objawów, nasilających się w ciągu dni/tygodni takich jak osłabienie napięcia mięśni po jednej stronie ciała lub upośledzenie sprawności kończyn, zaburzenia widzenia, upośledzenie procesów myślowych, pamięci czy orientacji prowadzące do poczucia zagubienia chorego lub zmian osobowości. W celu rozpoznania PML należy przeprowadzić badania MRI mózgu oraz jeśli jest to wskazane, analizę obecności DNA wirusa JC w PMR.

Zespół IRIS występuje u większości chorych z PML leczonych natalizumabem po odstawieniu lub usunięciu natalizumabu z ustroju, np. poprzez wymianę osocza. IRIS może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. U chorych należy obserwować rozwój IRIS oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia.

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu

Natalizumab zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia opon mózgowych i mózgu wywołanego przez wirusa opryszczki zwykłej oraz wirusa ospy wietrznej i półpaśca. Po wprowadzeniu natalizumabu do obrotu u chorych na MS zgłaszano przypadki ciężkich, zagrażających życiu i prowadzących do zgonu zdarzeń. Dlatego też należy monitorować chorych stosujących natalizumab pod kątem objawów wskazujących na zapalenie opon mózgowych i mózgu. Jeżeli u chorego wystąpi zapalenie opon mózgowych i mózgu, należy przerwać podawanie natalizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Hepatotoksyczność

Po wprowadzeniu natalizumabu do obrotu zgłaszano przypadki istotnego klinicznie uszkodzenia wątroby, w tym ostrej niewydolności wątroby wymagającej wykonania przeszczepienia. Objawy uszkodzenia wątroby, w tym podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych lub bilirubiny całkowitej, mogą wystąpić nawet w czasie 6 dni od podania pierwszej dawki leku. W niektórych przypadkach uszkodzenie wątroby wystąpiło ponownie, po wznowieniu stosowania natalizumabu, co wskazuje na jego związek z występowaniem uszkodzenia wątroby. Podawanie produktu Tysabri® powinno być przerwane u chorych z żółtaczką lub innymi objawami wskazującymi na istotne uszkodzenie wątroby.

Nadwrażliwość/ immunogenność

Podawanie natalizumabu może wiązać się z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji układowych (np. wstrząsu anafilaktycznego). Reakcje te występują zwykle w czasie do 2 godzin po rozpoczęciu wlewu. W przypadku wystąpienia nadwrażliwości należy przerwać podawanie natalizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie. U chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości, nie należy wznowiać leczenia.

Reakcje nadwrażliwości są związane z powstawaniem przeciwciał przeciw natalizumabowi. Ryzyko wystąpienia tych reakcji jest znacznie wyższe u chorych, u których występują te przeciwciała. W przypadku podejrzenia występowania przeciwciał przeciw natalizumabowi należy wykonać odpowiednie badania. Ponieważ obecność przeciwciał może być przejściowa należy, w przypadku pozytywnych wyników, potwierdzić obecność przeciwciał badaniu po kolejnych 3 miesiącach. U chorych, u których występują przeciwciała przeciwko natalizumabowi, rozpoczęcie podawania leku powinno być poprzedzone oceną stosunku korzyści do ryzyka.

Immunosupresja/ zakażenia

Wpływ natalizumabu na układ odpornościowy może skutkować zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń. W badaniu klinicznym u chorych na MS pewne typy zakażeń, w tym zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zakażenia herpeswirusami czy nieżyt żołądka i jelit występowały częściej u chorych stosujących natalizumab niż w grupie PLC. Częstość występowania zakażeń w badaniach klinicznych, w obu grupach chorych, zwiększała się także, gdy chorzy dodatkowo otrzymywali kortykosteroidy. Ponieważ ryzyko rozwoju zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, zwiększa się u chorych stosujących przewlekłe leki immunosupresyjne lub immunomodulujące, a także u chorych, u których występują choroby układowe powodujące upośledzenie funkcji układu odpornościowego, produkt leczniczy Tysabri® nie powinien być rutynowo podawany u tych chorych.

Zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych wykazano, że natalizumab powoduje wzrost liczby krążących we krwi limfocytów, monocytów, eozynofiliów, bazofiliów oraz czerwonych krwinek. Nieprawidłowości utrzymywały w czasie trwania leczenia, jednak wskaźniki powracały do wartości wyjściowych zwykle w czasie 16 tygodni od podania ostatniej dawki leku. Natalizumab nie powodował zwiększenia liczby neutrofilów. Wywoływał on jednak łagodnie, przejściowe zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

W badaniu klinicznym u chorych na MS, którzy nie otrzymywali w czasie ostatnich 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania interferonu beta lub octanu glatirameru, najczęściej ($\geq 10\%$ chorych) występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych stosujących natalizumab były: ból głowy (38%), zmęczenie (27%), zakażenie dróg moczowych (21%), ból stawów (19%), depresja (19%), zakażenie dolnych dróg oddechowych (17%), ból kończyn (16%), wysypka (12%), nieżyt żołądka i jelit (11%), dyskomfort w jamie brzusznej (11%), zapalenie pochwy (10%) i biegunka (10%). W grupie placebo u co najmniej 10% chorych występowały: ból głowy, zmęczenie, ból stawów, zakażenie dróg moczowych, zakażenie dolnych dróg oddechowych, depresja, ból kończyn i dyskomfort w jamie brzusznej.

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych najczęściej w badaniu klinicznym u chorych na MS występowały zakażenia ogółem (3,2% NAT i 2,6% PLC), ostre reakcje nadwrażliwości (1,1% NAT i 0,3% PLC), depresja (1,0% w obu grupach), kamica żółciowa (1,0% NAT i 0,3% PLC).

W badaniach klinicznych PML występował u 2 z 1 869 uczestniczących chorych. Chorzy ci otrzymywali natalizumab w skojarzeniu z interferonem beta-1a. Po wprowadzeniu leku do obrotu raportowano wystąpienie kolejnych przypadków PML u chorych stosujących natalizumab w monoterapii. Wskaźnik występowania zakażeń u chorych na MS uczestniczących w badaniach klinicznych wynosił w obu grupach około 1,5/pacjentorok.

Reakcje związane z wlewem, rozwijające się w czasie 2 godzin od rozpoczęcia infuzji, występowały w badaniach klinicznych u około 24% chorych w grupie NAT i 18% chorych stosujących PLC. Ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, pokrzywka czy świąd występowały częściej w przypadku chorych stosujących NAT.

U chorych na MS, którzy nie otrzymywali w czasie ostatnich 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania interferonu beta lub octanu glatirameru, uczestniczących w badaniu klinicznym, co każde 12 tygodni określano poziom przeciwciał przeciwko natalizumabowi. U około 9% chorych występował wykrywalny poziom przeciwciał co najmniej raz w czasie trwania badania. Występowanie przeciwciał przeciw natalizumabowi skutkuje obniżeniem stężenia leku we krwi. A długotrwała obecność tych przeciwciał skutkuje obniżeniem skuteczności leczenia. Przykładowo w badaniu klinicznym ryzyko zwiększenia niepełnosprawności lub roczna częstość rzutów u chorych z utrzymującą się obecnością przeciwciał były zbliżone do wyników grupy PLC.

7.14.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez URPLWMIPB

7.14.4.1. Fingolimod

URPLWMIPB 2015

W dokumencie zawarto informację o pierwszym zgłoszonym przypadku wystąpienia PML u chorego na stwardnienie rozsiane, u którego nie stosowano uprzednio natalizumabu. Chory był wcześniej leczony interferonem beta. Podejrzenie PML zostało postawione w oparciu o wyniki rutynowego badania MRI mózgu, a następnie zostało potwierdzone dodatnim wynikiem badania na obecność JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym. Leczenie fingolimodem natychmiast przerwano, a u chorego do tej pory nie odnotowano żadnych klinicznych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z PML. Zaleca się, aby

lekarze przepisujący lek zachowali ostrożność w związku z ryzykiem rozwoju PML leczonych fingolimodem. W przypadku wystąpienia PML należy przerwać leczenie.

URPLWMIPB 2013

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie wydanym przez URPLWMIPB w 2013 roku stosowanie fingolimodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu fagocytarnego. Jest to rzadki i potencjalnie zagrażający życiu zespół nadmiernie wyrażonej reakcji zapalnej, występujący w przebiegu zakażeń pierwotnych lub reaktywacji zakażeń wirusowych, nowotworów złośliwych, niedoborów odporności i chorób autoimmunologicznych. Fingolimod jest lekiem immunosupresyjnym, wpływa on więc na układ odpornościowy, co zwiększa ryzyko infekcji. W czasie stosowania fingolimodu zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń. Odnotowano także dwa przypadki zespołu fagocytarnego występującego w przebiegu zakażeń i zakończonego zgonem chorego. Z uwagi na trudności diagnostyczne i znaczenie wczesnego rozpoznania zespołu fagocytarnego, istotna jest znajomość objawów klinicznych zespołu fagocytarnego, którymi są: gorączka, astenia, powiększenie wątroby i śledziona oraz adenopatia, niewydolność wątroby lub niewydolność oddechowa. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się m.in. cytopenię, podwyższone stężenie ferrytyny w surowicy, niedobór fibrynogenu, koagulopatię i hipertriglicydemię. Wczesne rozpoznanie i szybkie rozpoczęcie leczenia poprawia rokowanie chorych. Ważne jest także, by prowadzić leczenie choroby podstawowej np. zakażenia.

URPLWMIPB 2012, URPLWMIPB 2012a i URPLWMIPB 2012b

W dokumentach z 2012 roku odnalezionych na stronie URPLWMIPB zamieszczono zalecenia, dotyczące monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego w czasie rozpoczynania stosowania produktu leczniczego Gilenya® u chorych na RRMS.

Fingolimod może powodować przejściową bradykardię, a jego stosowanie może wiązać się z wystąpieniem bloku przedsionkowo-komorowego po podaniu pierwszej dawki leku.

Monitorowanie chorych powinno obejmować 12-odprowadzeniowe badanie EKG i pomiar ciśnienia tętniczego przed podaniem pierwszej dawki leku oraz 6 godzin po jej podaniu. Pomiar ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca należy wykonywać co godzinę w czasie pierwszych 6 godzin od podania pierwszej dawki leku. Monitorowanie EKG powinno być ciągłe w czasie 6 godzin obserwacji. Jeśli pod koniec 6-godzinnego okresu obserwacji rytm serca u chorego jest najwolniejszy od chwili rozpoczęcia pomiaru, monitorowanie należy

przedłużyć o co najmniej dwie kolejne godziny. Monitorowanie należy prowadzić przynajmniej do następnego dnia po podaniu leku, jeżeli u chorego w dowolnym momencie podczas 6-godzinnej obserwacji wystąpi nowo rozpoznany blok serca III stopnia lub na zakończenie okresu monitorowania odnotowano rytm serca poniżej 45 uderzeń na minutę, wydłużenie odstępu QTc ≥ 500 milisekund, utrzymujący się nowo rozpoznany blok II stopnia typu Mobitz I lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia.

Ponowne włączenie fingolimodu po przerwie w stosowaniu leku może mieć wpływ na częstość akcji serca i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. W przypadku przerwania leczenia zaleca się ponowne monitorowanie chorego według tych samych zaleceń jak podczas podania pierwszej dawki leku, o ile leczenie zostało przerwane na:

- ⊗ jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia;
- ⊗ ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;
- ⊗ ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.

Jeżeli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż opisany powyżej, należy je kontynuować, podając następną zaplanowaną dawkę leku.

W przypadku chorych wymagających interwencji farmakologicznej, w celu leczenia objawów związanych z bradyarytmią po podaniu pierwszej dawki leku, zaleca się obserwację w placówce medycznej do następnego dnia, a po podaniu drugiej dawki należy powtórzyć monitorowanie według tych samych zaleceń jak podczas podania pierwszej dawki leku.

W związku z przypadkami reakcji sercowo-naczyniowych, w tym przypadku zgonu z niewyjaśnionych przyczyn po przyjęciu pierwszej dawki leku, produkt leczniczy Gilenya® nie powinien być stosowany u chorych, u których występuje:

- ⊗ blok drugiego stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia;
- ⊗ choroba węzła zatokowego lub blok zatokowo-predsionkowy;
- ⊗ istotne wydłużenie odcinka QT (QTc >470 milisekund u kobiet lub >450 milisekund u mężczyzn);
- ⊗ objawowa bradykardia, nawracające omdlenia, zawał serca lub zatrzymanie krążenia w wywiadzie;

- ⊗ rozpoznana choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń mózgowych, zastoinowa niewydolność krążenia, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub ciężki zespół bezdechu sennego.

Fingolimod nie powinien być także podawany u chorych przyjmujących leki antyarytmiczne klasy Ia lub III, beta-adrenolityki, antagonistów kanału wapniowego zwalniających akcję serca lub inne substancje zwalniające akcję serca (np. digoksynę, pilokarpinę).

U chorych wymienionych powyżej leczenie produktem leczniczym Gilenya® można rozważyć jedynie, gdy przewidywane korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko.

7.14.4.2. Natalizumab

URPLWMIPB 2008

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie wydanym przez URPLWMIPB w 2008 roku stosowanie natalizumabu wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby.

Po dopuszczeniu natalizumabu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, które mogło być związane z przyjmowaniem leku. W żadnym ze zgłoszonych przypadków nie wystąpił zgon chorego. Nie przeprowadzono także przeszczepienia wątroby.

W długoterminowych (≥ 2 lata obserwacji) badaniach klinicznych natalizumabu w leczeniu MS i choroby Crohna, prowadzonych na licznej grupie chorych, zgłaszano ciężkie działania niepożądane ze strony wątroby. Częstość ich występowania w grupie badanej i w grupie stosującej placebo była porównywalna. Wydaje się zatem, że po wprowadzeniu natalizumabu do obrotu częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby również jest niewielka.

Objawy uszkodzenia wątroby obejmują wzrost stężenia enzymów wątrobowych w surowicy oraz wzrost stężenia bilirubiny całkowitej i pojawiają się już po sześciu dniach od podania pierwszej dawki leku. Mogą one wystąpić także w późniejszym okresie trwania leczenia.

W części przypadków, zaburzenia czynności wątroby ustąpiły po przerwaniu leczenia, lecz po wznowieniu przyjmowania natalizumabu, zaburzenia te wystąpiły ponownie. Chorych otrzymujących natalizumab należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów zaburzenia czynności wątroby i poinformowani o konieczności zgłaszania lekarzowi prowadzącemu objawów wskazujących na uszkodzenie wątroby.

W przypadku znacznego uszkodzenia wątroby należy przerwać podawanie natalizumabu.

URPLWMIPB 2008a

W komunikacie wydanym przez URPLWMIPB w 2008 roku wskazano, że stosowanie natalizumabu wiąże się z ryzykiem rozwoju postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii.

PML jest spowodowaną reaktywacją wirusa JC, postępującą chorobą OUN o przebiegu podostрым. Występuje ona najczęściej u chorych z obniżoną odpornością i zwykle prowadzi do poważnego okaleczenia lub zgonu.

Łącznie zgłoszono cztery przypadki wystąpienia PML u chorych na MS, u których stosowano natalizumab. Wśród tych czterech przypadków, dwa zaobserwowano u chorych, którzy otrzymywali natalizumab w skojarzeniu z interferonem beta podczas badań klinicznych przed zarejestrowaniem tego produktu leczniczego. Stosowanie natalizumabu w skojarzeniu z innym produktem leczniczym jest jednak przeciwwskazane w ChPL. Pozostałe dwa przypadki zostały zaobserwowano po wprowadzeniu natalizumabu do obrotu. U chorych tych lek był podawany w monoterapii przez około 17 i 14 miesięcy. W obu przypadkach rozpoznanie zostało potwierdzone na podstawie klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, wyników badania MRI i wykrycia DNA wirusa JC w PMR. U chorych przeprowadzono wymianę osocza w celu usunięcia produktu leczniczego Tysabri® z krwioobiegu. W chwili obecnej chorzy są pod ścisłą obserwacją.

Nie można dokładnie ocenić bezwzględnego ryzyka wystąpienia PML u chorych leczonych natalizumabem. Ważne jest jednak, by lekarze przepisujący lek byli świadomi możliwości wystąpienia PML. Przed rozpoczęciem leczenia powinien być dostępny aktualny wynik badania MRI chorego. W trakcie leczenia należy prowadzić ciągły nadzór kliniczny chorych pod kątem wystąpienia nowych neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych lub ich nasilenia. Lekarz powinien ocenić stan chorego, aby stwierdzić, czy objawy wskazują na zaburzenia neurologiczne oraz czy są one typowe w stwardnieniu rozsianym czy wskazują na rozwój PML. W przypadku podejrzenia rozwoju PML należy jak najszybciej przerwać stosowanie natalizumabu, a następnie wykonać u chorego badanie MRI i nakłucie łądźwiowe, aby określić obecność DNA wirusa JC w PMR. Jeżeli na podstawie otrzymanych wyników klinicysta wykluczy rozwój PML, można wznowić podawanie leku.

Produkt leczniczy Tysabri® nie może być stosowany u chorych, u których występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, w tym chorych z obniżoną odpornością

(np. otrzymujących terapię immunosupresyjną lub chorych z obniżoną odpornością w związku ze stosowaniem uprzednio mitoksantronu lub cyklofosfamidu).

7.14.5. Zalecenia przedstawione w dokumentach wydanych przez PRAC i CHMP

7.14.5.1. Fingolimod

W dokumentach *CHMP 2015*, *CHMP 2015a*, *CHMP 2015b* wskazano na przypadek wystąpienia PML u chorego, który nie był uprzednio leczony natalizumabem. W dokumencie *CHMP 2015* zalecono analizę potencjalnych czynników ryzyka wpływających na wystąpienie limfopenii i PML. W dokumencie *PRAC 2015* i *PRAC 2015b* zalecono ponadto uwzględnienie informacji o ryzyku rozwoju PML w ChPL oraz o monitorowanie tego ryzyka w ramach kolejnych PSUR, a także uwzględnienie w przewodniku dla lekarza przepisującego produkt, informacji o ryzyku wystąpienia PML. W ramach dokumentu *PRAC 2015* wspomniano także o dodaniu informacji o przypadku kryptokokowego zapalenia mózgu w ChPL (dokument zaktualizowano o te dane).

7.14.5.2. Natalizumab

W dokumencie *CHMP 2015c* zwrócono się z prośbą o uzupełnienie informacji dotyczących ryzyka występowania PML związanych ze sekwencyjnym stosowaniem natalizumabu oraz leków immunosupresyjnych. W publikacji *PRAC 2015c* zalecono, aby w następnym dokumencie PSUR dotyczącym natalizumabu, uwzględnić przegląd dotyczący szczególnie istotnego ryzyka występowania PML, czerniaka, białaczki oraz zakażeń ośrodkowego układu nerwowego.

W dokumentach *PRAC 2015d* i *PRAC 2015e* zalecono po przeanalizowaniu danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny oraz danych dotyczących zgłoszeń przypadków z systemu EudraVigilance i piśmiennictwa, aby podmiot odpowiedzialny w ciągu 60 dni przedłożył projekt zmiany w celu dodania terminów „niedokrwistość” i „niedokrwistość hemolityczna” do ChPL i wprowadził stosowne zmiany do ulotki dla pacjenta. W dokumencie *PRAC 2014* roku wskazano, że stosowanie natalizumabu może być związane z ryzykiem wystąpienia zaburzeń hematologicznych takich jak niedokrwistość hiporegeneracyjna. PRAC zalecił wykonanie przez podmiot odpowiedzialny dokładnego przeglądu danych dotyczących

niedokrwistości. Przegląd ten zostanie oceniony w czasie następnego spotkania komitetu PRAC.

W dokumencie *PRAC 2014a* dodatkowo wskazywano na możliwość wystąpienia związanych ze stosowaniem natalizumabu zaburzeń hematologicznych u noworodków (w tym trombocytopenii i niedokrwistości). Opisywano bowiem w literaturze (opisy przypadków, dane niekliniczne) przypadki zmniejszenia liczby płytek krwi oraz niedokrwistości u noworodków. Zdarzenia te miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia. PRAC zalecił w związku z tym wykonanie przez podmiot odpowiedzialny przeglądu danych ze wszystkich dostępnych źródeł, w tym baz zawierających dane dotyczące stosowania natalizumabu w czasie ciąży oraz zaproponowano zamieszczenie informacji dotyczącej ryzyka wystąpienia zaburzeń hematologicznych u noworodków w ChPL.

7.14.6. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Fingolimod

W dokumentach odnalezionych w czasie dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazano na występowanie związanego ze stosowaniem fingolimodu ryzyka rozwoju bradyarytmii i bloku przedsionkowo-komorowego po przyjęciu pierwszej dawki. Fingolimod może także zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń oraz zespołu fagocytarnego. Wśród innych zagrożeń związanych ze stosowaniem fingolimodu w odnalezionych dokumentach wymieniono: obrzęk płamki, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wzrost ciśnienia krwi, zmniejszenie FEV₁ i DLCO, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, nadwrażliwość i toksyczny wpływ na płodność. W najnowszych dokumentach podano także informację o wystąpieniu jednego przypadku PML u chorego leczonego fingolimodem, który wcześniej nie był leczony natalizumabem.

Na podstawie dokumentów odnalezionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa można jednak stwierdzić, że stosunek korzyści do ryzyka związanego z zastosowaniem fingolimodu należy uznać za korzystny, ponieważ skuteczność leku przewyższa rozpoznane oraz poddające się leczeniu główne zagrożenia związane ze stosowaniem leku, a w czasie długotrwałego stosowania leku nie odnotowano żadnych nowych zagrożeń.

Natalizumab

Głównym zagrożeniem związanym ze stosowaniem natalizumabu, wymienianym w dokumentach odnalezionych w czasie dodatkowej oceny bezpieczeństwa, było zwiększone ryzyko rozwoju PML. Ryzyko to zwiększa obecność przeciwciał anti-JCV, długi czas trwania leczenia (>2 lata) oraz stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia natalizumabem. Co ważne, u chorych z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV ryzyko wystąpienia PML nadal występuje z uwagi na możliwość nowego zakażenia JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania. Jest to jedno z najpoważniejszych zagrożeń związanych z leczeniem natalizumabem, ponieważ może ono prowadzić do poważnego kalectwa a nawet zgonu.

Wśród innych zagrożeń związanych ze stosowaniem natalizumabu w odnalezionych dokumentach wymieniono: IRIS, zakażenia, nadwrażliwość, immunogenność, hepatotoksyczność, reakcje na infuzję, wpływ na wyniki badań laboratoryjnych, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu.

Podsumowując, w czasie oceny potencjalnych korzyści wynikających z rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia natalizumabem należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia PML.

8. Ograniczenia

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

W ramach przeglądu nie odnaleziono opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez nich dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych. Nie odnaleziono także badań obserwacyjnych w populacji docelowej, jednak analiza została uzupełniona o dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące także z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu.

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio porównanie FIN vs NAT w populacji RES RRMS, dlatego w ramach analizy skuteczności wykonano porównanie pośrednie FIN vs NAT w populacji RES RRMS (wspólną referencję stanowiło PLC), w związku z czym wnioskowanie na jego podstawie może być związane z określoną niepewnością.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykonanie porównania pośredniego FIN vs NAT w populacji RES RRMS nie było możliwe. Przyjęto zatem podejście, zdaniem analityków, związane z najmniejszymi ograniczeniami i przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania *FREEDOMS* (wykorzystanego w ocenie skuteczności) w populacji RRMS dla porównania FIN vs PLC. Należy zaznaczyć, że prezentacja wyników w ramach porównania pośredniego badań *FREEDOMS* oraz *AFFIRM* dotyczyłaby jedynie szerszej populacji chorych (tj. RRMS ogółem). Ponadto na podstawie analizy charakterystyk populacji ogólnych RRMS w badaniach *FREEDOMS* oraz *AFFIRM* uznano, że chorzy uczestniczący w badaniu *AFFIRM* mieli znacznie większą objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T2 zależnych oraz objętość hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T1 zależnych. Kolejną różnicą była mediana czasu od wystąpienia pierwszych objawów MS, która wynosiła 6,6 roku w grupie FIN (*FREEDOMS*) oraz 5 lat w grupie NAT (*AFFIRM*). Istotnym jest także fakt, że ponad 40% chorych w każdej z grup w badaniu *FREEDOMS* było wcześniej leczonych, z kolei w badaniu *AFFIRM* wcześniejsze leczenie stosowało ok. 10% chorych w każdej z grup. W związku z tym, zarówno zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa z badania *FREEDOMS* zarówno w I i w II linii ogółem (ponad 40% chorych uprzednio leczonych), jak i jedynie w I linii leczenia z wynikami z badania *AFFIRM* (ok. 10% chorych) wiązałoby się ze znacznymi ograniczeniami. Porównanie w populacji ogólnej wiązałoby się także z ograniczeniem wynikającym ze zróżnicowanych odsetków chorych na RES w analizowanych badaniach (w badaniu *FREEDOMS* – 11,3% w grupie FIN oraz 8,9% w grupie PLC, w badaniu *AFFIRM* – 23,6% w grupie NAT oraz 19,4% w grupie PLC). Uwzględniając rozbieżności wskazane powyżej, w opinii analityków, porównanie pośrednie nie byłoby miarodajne. Dodatkowo wiązałoby się z kolejnym ograniczeniem związanym z metodyką (tj. porównanie pośrednie). Z kolei prezentacja wyników z badań bezpośrednio porównujących fingolimod i natalizumab dotyczyłaby szerszej populacji (RRMS ogółem), a co więcej w badaniach tych mogli uczestniczyć chorzy na RES RRMS. Ponadto, wyniki te pochodziłyby z badań obserwacyjnych, tj. badań o gorszej jakości niż badanie randomizowane *FREEDOMS*. Wnioskowanie na temat bezpieczeństwa fingolimodu w populacji docelowej na podstawie wyników dla populacji RRMS może być związane z określoną niepewnością, jednak należy podkreślić, że wykonano rozbudowaną dodatkową analizę bezpieczeństwa (także na podstawie danych po wprowadzeniu leku do obrotu) fingolimodu oraz natalizumabu, która w znacznym stopniu może uzupełnić wnioski.

Analiza skuteczności została przedstawiona jedynie dla I linii leczenia w populacji RES RRMS, mimo że wnioskowana populacja nie definiuje linii leczenia. Zestawienie danych dla fingolimodu w II linii leczenia u chorych na RES RRMS (badanie *FREEDOMS II* [6]) w porównaniu pośrednim z natalizumabem nie było możliwe, ponieważ w badaniu *AFFIRM* chorzy w populacji docelowej nie byli uprzednio leczeni. Należy jednak podkreślić, że w czasie oceny analizy klinicznej natalizumabu (Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml) EAN⁴⁹: 5909990084333 w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozlanym (ICD-10 G35.0)” [2] również przedstawiono wyniki w populacji RES RRMS jedynie w I linii leczenia. Mimo tego ograniczenia, natalizumab otrzymał pozytywną rekomendację nieleżenie od linii leczenia, gdyż wskazywano na jego udokumentowaną skuteczność i innowacyjność.

Definicja utrwalonej progresji stwardnienia rozlanego w badaniu *FREEDOMS* nieznacznie różniła się od definicji tego punktu końcowego w badaniu *AFFIRM*. Ponieważ różnice w sposobie definiowania nie były znaczne, a definicja przyjęta w badaniu *FREEDOMS* była bardziej konserwatywna niż ta w badaniu *AFFIRM*, zdecydowano o zestawieniu wyników dla tego punktu końcowego w ramach porównania pośredniego.

W przypadku punktów końcowych liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd oraz liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych zestawiono ze sobą estymowane wyniki pochodzące z badania *FREEDOMS* i wyniki z badania *AFFIRM*, w którym dane nie były estymowane.

Część punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w publikacji *Kappos 2014* pokrywała się z punktami końcowymi z publikacji *Kappos 2010*, przy czym dla niektórych z tych punktów podano rozbieżne dane. W przypadkach rozbieżności, w ramach analizy uwzględniono dane z publikacji *Kappos 2014*, ponieważ jest to nowsza publikacja, a dane uwzględnione w tej publikacji zostały potwierdzone w *EMA 2011*. Ponadto uwzględnienie danych tych danych nie wpływało na zmianę istotności statystycznej różnic między grupami dla punktów końcowych, w których odnotowano rozbieżności.

Część wyników przedstawiono na podstawie danych z abstraktów konferencyjnych.

⁴⁹ ang. *European Article Number* – Europejski Kod Towarowy

Część wyników odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności.

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność leczenia fingolimodem w porównaniu z natalizumabem w populacji RES RRMS. Analizę bezpieczeństwa wykonano na podstawie porównania fingolimodu z placebo w populacji ogólnej RRMS, ponieważ nie odnaleziono danych dla porównania z wybranym komparatorem w populacji docelowej.

Ocena skuteczności – fingolimod vs natalizumab (populacja RES RRMS)

Fingolimod i natalizumab redukowały ze zbliżoną skutecznością (brak istotnych statystycznie różnic) roczną częstość rzutów oraz redukowały skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji MS. Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano także w przypadku liczby chorych z utrwaloną przez 12 tyg. progresją MS oraz liczby zmian widocznych po wzmocnieniu Gd, a także liczby nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych.

Ocena bezpieczeństwa – fingolimod vs placebo (populacja RRMS ogółem)

I linia leczenia oraz I i II linia

Niezależnie od linii leczenia zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, jak i zdarzenia niepożądane ogółem występowały ze zbliżoną częstością w grupie FIN i PLC.

W I linii leczenia istotne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść FIN zaobserwowano wyłącznie w przypadku migreny, biegunki, bólu pleców, wzrostu aktywności ALAT oraz wzrostu aktywności GGT.

W I i II linii leczenia istotne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść FIN wystąpiły w odniesieniu do zakażenia dolnych dróg oddechowych lub płuc, zapalenia oskrzeli, limfopenii, leukopenii, biegunki, bólu pleców, wzrostu ciśnienia rozkurczowego ≥ 100 mm Hg, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby, wzrostu aktywności ALAT ogółem oraz $\geq 3 \times$ GGN, wzrostu aktywności GGT oraz wzrostu aktywności enzymów wątrobowych. Znamienne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść FIN zaobserwowano także w przypadku średniej liczby białych krwinek, limfocytów, neutrofilów oraz średniej aktywności ALAT. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie

odnotowano z kolei w odniesieniu do zdarzeń szczególnego zainteresowania, tj. bradykardii, bradyarytmii, bradykardii zatokowej oraz bloku przedsionkowo-komorowego.

Ponadto zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji *EMA 2011*, w I i w II linii leczenia istotnie klinicznie częściej w grupie FIN niż w grupie PLC odnotowano ból głowy, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, ból pleców, biegunkę, zapalenie oskrzeli, zawroty głowy, zapalenie zatok, duszność oraz nadciśnienie. Nie zaobserwowano natomiast istotnego klinicznie wpływu kontynuacji leczenia fingolimodem na rytm zatokowy oraz przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Dodatkowa analiza skuteczności – fingolimod i natalizumab

W czasie stosowania fingolimodu istnieje ryzyko rozwoju bradyarytmii i bloku przedsionkowo-komorowego po przyjęciu pierwszej dawki. Fingolimod może również zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń oraz zespołu fagocytarnego. Do innych zidentyfikowanych zagrożeń wynikających z leczenia fingolimodem zaliczono obrzęk płamki, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wzrost ciśnienia krwi, zmniejszenie FEV₁ i DLCO, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, nadwrażliwość i toksyczny wpływ na płodność. Można jednak stwierdzić, że stosunek korzyści do ryzyka związanego z zastosowaniem fingolimodu jest korzystny, ponieważ jego skuteczność przewyższa rozpoznane oraz poddające się leczeniu główne zagrożenia wynikające z leczenia, a w czasie długotrwałego stosowania fingolimodu nie odnotowano żadnych nowych zagrożeń. W najnowszych dokumentach podano także informację o wystąpieniu jednego przypadku PML u chorego leczonego fingolimodem, który wcześniej nie był leczony natalizumabem.

Do głównych zagrożeń związanych z leczeniem natalizumabem zalicza się zwiększone ryzyko rozwoju PML. Co ważne, ryzyko to występuje zarówno u chorych z przeciwciałami anty-JCV, jak i u chorych bez obecności tych przeciwciał. Jest to jedno z najpoważniejszych zagrożeń wynikających z leczenia natalizumabem, mogące prowadzić do kalectwa a nawet zgonu. Do pozostałych zagrożeń zalicza się m.in. zespół IRIS, zakażenia, nadwrażliwość, immunogenność, hepatotoksyczność, reakcje na infuzję, wpływ na wyniki badań laboratoryjnych, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu. W czasie oceny potencjalnych korzyści wynikających z rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tysabri® należy uwzględnić ryzyko wystąpienia PML.

Wnioski

Analiza skuteczności fingolimodu w porównaniu pośrednim z natalizumabem wykazała brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do każdego z punktów końcowych. Brak różnic dla tego porównania wskazuje, że skoro natalizumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności w populacji RES RRMS, to podobne wnioski można wyciągnąć także w odniesieniu do fingolimodu.

Ocena siły interwencji fingolimodu nie jest możliwa, ponieważ nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Nie odnaleziono także danych umożliwiających określenie istotności klinicznej wyników dla analizowanych punktów końcowych.

Profil bezpieczeństwa fingolimodu należy uznać za korzystny, natomiast w przypadku natalizumabu należy uwzględnić ryzyko wystąpienia PML, mogącej zakończyć się zgonem lub kalectwem chorego.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie fingolimodu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę terapii chorych na RES RRMS. Ponadto, fingolimod stanowi zarówno alternatywę dla natalizumabu, jak i jedyną opcję leczenia dla tych chorych, u których zostanie stwierdzona obecność przeciwciał anti-JCV (przeciwwskazanie do leczenia natalizumabem). Należy także wspomnieć, że fingolimod (p.o.) wymaga mniejszego nakładu pracy ze strony pracowników służby zdrowia niż natalizumab (i.v.) oraz mniejszego nakładu finansowego (np. brak konieczności wykonania testu na obecność przeciwciał anti-JCV przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem). Jest także lekiem, którego stosowanie, ze względu na drogę podania, należy uznać za bardziej komfortowe niż stosowanie natalizumabu.

10. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują, że skuteczność natalizumabu i fingolimodu w populacji RES RRMS jest zbliżona. Należy jednak podkreślić, że analiza *post-hoc* [4], której celem było porównanie redukcji prawdopodobieństwa wystąpienia utrwalonej progresji MS (RRMS ogółem), w zależności od przyjętych definicji, wykazała, że redukcja ta byłaby większa w badaniu *FREEDOMS*, gdyby przyjąć definicję dla tego punktu końcowego z badania *AFFIRM*. Redukcja ta w badaniu *FREEDOMS* wynosiła 30% dla porównania FIN vs PLC, jednak po zastosowaniu do tego punktu końcowego definicji z badania *AFFIRM* redukcja ta wynosiła 36%. Oznacza to, gdyby w badaniu

FREEDOMS przyjęć do tego punktu końcowego definicję z badania *AFFIRM*, wyniki dla fingolimodu mogłyby być korzystniejsze.

Profil bezpieczeństwa fingolimodu należy uznać za korzystny, natomiast w przypadku natalizumabu należy uwzględnić ryzyko wystąpienia PML (w przypadku fingolimodu odnotowano tylko 1 przypadek), mogącej zakończyć się zgonem lub kalectwem chorego. Ryzyko to znacznie rośnie po 2 latach stosowania natalizumabu.

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, takie jak roczna częstość rzutów czy częstość występowania działań niepożądanych, a także są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS. Jakość wyników oceniono jako średnią w przypadku porównania pośredniego fingolimodu z natalizumabem w ramach analizy skuteczności oraz jako wysoką dla porównania fingolimodu z placebo w ramach analizy bezpieczeństwa. Szczegółowa ocena znajduje się w podrozdziałach 7.10 i 7.13.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych, przy czym w ramach analizy skuteczności wykonano porównanie pośrednie, mogące przyczynić się do obniżenia wiarygodności analizy. W związku z tym wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako średnią.

Wiarygodność zewnętrzna analizy również została oceniona jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono jedynie randomizowane badania kliniczne. Dodatkowo analiza bezpieczeństwa została przedstawiona w szerszej populacji niż populacja docelowa (RRMS ogółem) dla porównania FIN vs PLC, co zdaniem analityków stanowiło opcję z najmniejszą liczbą ograniczeń (szczegółowe wyjaśnienie znajduje się w rozdziale 7.3.37.4.3). Pozostałe opcje mogą wiązać się ze znacznie większymi ograniczeniami, które nie pozwolą wiarygodnie ocenić profil bezpieczeństwa fingolimodu względem komparatora.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono przeglądów systematycznych, w którym analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS.

Analiza skuteczności została przedstawiona jedynie dla I linii leczenia w populacji RES RRMS, mimo że wnioskowana populacja nie definiuje linii leczenia. Należy jednak podkreślić, że w czasie oceny analizy klinicznej natalizumabu (Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml) EAN: 5909990084333 w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozсіяnym (ICD-10 G35.0)” [2] również przedstawiono wyniki w populacji RES RRMS jedynie w I linii leczenia. Mimo tego ograniczenia, natalizumab otrzymał pozytywną rekomendację niezależnie od linii, gdyż wskazywano na jego udokumentowaną skuteczność i innowacyjność. Wydaje się słusznym, że podobne podejście należy przyjąć także w przypadku fingolimodu, ze względu na ograniczone opcje leczenia w populacji RES RRMS.

W populacji RES RRMS w Polsce jedyną refundowaną opcją terapeutyczną jest obecnie natalizumab, przy czym nie może on być stosowany u chorych z obecnością przeciwciał anti-JCV. Chorzy z dodatnim wynikiem testu na obecność tych przeciwciał nie mogą zostać włączeni do *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)*. W związku z tym chorym w tej populacji nie jest zapewnione odpowiednie refundowane leczenie. Należy podkreślić, że nie jest to problem marginalny, ponieważ szacunkowo obecność przeciwciał anti-JCV występuje u 50-60% chorych na MS. Warto wskazać, że chorzy na RES RRMS wymagają szczególnego postępowania i kluczową kwestią jest zapewnienie im wystarczająco skutecznego leczenia.

Podsumowując, fingolimod nie tylko stanowi alternatywę dla natalizumabu u chorych na RES RRMS, ale także stanowi jedyną opcję leczenia dla chorych, u których zostanie stwierdzona obecność przeciwciał anti-JCV. Dodatkowo droga podania fingolimodu jest bardziej komfortowa dla chorego niż droga podania natalizumabu. Warto także zauważyć, że fingolimod wymaga mniejszego nakładu pracy ze strony pracowników służby zdrowia niż natalizumab (i.v.) oraz mniejszego nakładu finansowego (np. brak konieczności wykonania testu na obecność przeciwciał anti-JCV przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem).

11. Załączniki

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

Tabela 60

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla fingolimodu w populacji docelowej⁵⁰

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Impact of Natalizumab Versus Fingolimod on Central Nervous System Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Subjects	NCT02342704	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Biogen Idec	Randomizowane, otwarte	Ocena wpływu natalizumabu w porównaniu z fingolimodem na rozwój zmian T1 ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w czasie 52 tygodni oraz na wpływ na niszczenie tkanek układu nerwowego oraz na aktywność choroby, w tym częstość rzutów w ocenie MRI. W kryteriach włączenia uwzględniono populację docelową.	Listopad 2014	Marzec 2017
A 1-week, Open-label, Multi-center Study to Explore Conduction Abnormalities During First Dose Administration of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis	NCT01585298	Badanie w fazie rekrutacji chorych	Novartis Pharmaceuticals	Jednoramienne, otwarte	Ocena zdarzeń niepożądanych związanych z bradykardią u chorych na RRMS. W kryteriach włączenia uwzględniono populację docelową.	Czerwiec 2012	Grudzień 2015

⁵⁰ w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych poszukiwano jedynie badań, do których kwalifikowano chorych na RES RRMS

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Essai de Phase IV, Multicentrique, Ouvert, Visant à Tester la différence d'efficacité du Natalizumab, Versus le Fingolimod, 2 médicaments Ayant Une AMM Pour le Traitement de la sclérose en Plaques	NCT01981161	Badanie w fazie rekrutacji chorych	University Hospital, Toulouse	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena skuteczności fingolimodu w porównaniu z natalizumabem (w tym liczba chorych bez progresji choroby oraz roczna częstość rzutów. W kryteriach włączenia uwzględniono populację docelową.	Listopad 2013	Listopad 2015

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 04.09.2015

11.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 61.

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, rozdział 6
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, podrozdziały 7.4, 7.5, 7.8.1 i 11.5
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, podrozdział 7.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, podrozdziały 7.9, 7.11 i 7.12
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, podrozdziały 7.4.3 i 7.5.3

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)
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, podrozdziały 11.3 i 11.4
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, podrozdziały 7.3, 7.4 i 7.5
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, podrozdziały 7.8.1 i 11.5
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, podrozdziały 7.8.1 i 11.5
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, podrozdziały 7.8.1 i 11.5
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, podrozdziały 7.8.1 i 11.5
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, podrozdziały 7.8.1 i 11.5
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, podrozdziały 7.8.2 i 11.5
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, podrozdział 11.5
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, podrozdział 11.5
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 7.9, 7.11 i 7.12
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA i FDA	Tak, podrozdział 7.14

Źródło: opracowanie własne

11.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 62.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I 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 #2 dodatkowo tn, dla #3 dodatkowo pt
#1	(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")	330512	23027	382809
#2	(fingolimod OR Gilenya OR gilenia OR "FTY-720" OR FTY720 OR "FTY 720")	1706	182	3779
#3	("systematic review" OR "literature review" OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR systematic*)	361409	n/d**	400704
#4	#1 AND #2 AND #3	25	123	55

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL⁵¹ (97), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 26 (Cochrane Reviews (15), Other Reviews (3), Methods Studies (0), Technology Assessments (2), Economic Evaluations (6));

*zapytanie #4 w bazie The Cochrane Library (#1 AND #2)

Data wyszukiwania: 19.01.2015 r.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 63.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – 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 #2 dodatkowo tn, dla #3 dodatkowo pt
#1	(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")	329657	23 019	381 966
#2	(fingolimod OR Gilenya OR gilenia OR "FTY-720" OR FTY720 OR "FTY 720")	1700	182	3 760

⁵¹ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

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 #2 dodatkowo tn, dla #3 dodatkowo pt
#3	study OR studies OR trial OR trials OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*	10 787 121	n/d**	10 407 576
#4	#1 AND #2 AND #3	452	123	1 159

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL⁵² (97), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews 15, Other Reviews 3, Methods Studies 0, Technology Assessments 2, Economic Evaluations 6);

**zapytanie #4 w bazie The Cochrane Library (#1 AND #2)

Data wyszukiwania: 07.01.2015 r.

Tabela 64.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III 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 #2, #4 dodatkowo tn, dla #7 dodatkowo pt
#1	(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")	329 861	23 023	382 195
#2	(natalizumab OR "an 100226" OR an100226 OR antegren OR tysabri)	1 465	164	3 650
#3	(placebo* OR vehicle OR PLC)	275 139	168 907	328 303
#4	"interferon beta-1a" OR "interferon beta 1a" OR "interferon beta1a" OR "Interferon-beta1a" OR "natural fibroblast interferon beta" OR "beta 1a interferon" OR "beta1a interferon" OR "beta-1a interferon" OR "Interferon, beta-1a" OR "Interferon, beta-1a" OR "β 1a interferon" OR "β1a interferon" OR "β 1a Interferon" OR "Interferon, β-1a" OR "Interferon, β 1a" OR "Interferon-β 1a" OR "β-1a Interferon" OR "Interferon β 1a" OR "β 1a IFN" OR "β1a IFN" OR "β-1a IFN" OR "β 1a IFN" OR "IFN, β-1a" OR "IFN, β 1a" OR "IFN-β 1a" OR "beta-1a IFN" OR "beta-1a IFN" OR "IFN, beta-1a" OR "IFN, beta-1a" OR "IFN-beta1a" OR "IFN beta1a" OR "beta1a IFN" OR "beta-1a IFN" OR "IFN β 1a" OR avonex OR rebif OR "rifn beta"	2 624	565	4 196
#5	#3 OR #4	277455	169 220	331 972

⁵² ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

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 #2, #4 dodatkowo tn, dla #7 dodatkowo pt
#6	#2 AND #5	178	100	844
#7	(random* OR randomized OR randomised)	939 684	n/d	938 253
#8	#1 AND #6 AND #7	56	n/d	112

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL⁵³ (66), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła (Cochrane Reviews 26, Other Reviews 3, Methods Studies 0, Technology Assessments 1, Economic Evaluations 3, Cochrane Groups 1);
Data wyszukiwania: 09.01.2015 r.

11.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 65.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Fingolimod OR Gilenya	22
II etap		
EMA http://www.ema.europa.eu	Fingolimod OR Gilenya	587
	natalizumab OR Tysabri	799
FDA http://www.fda.gov/default.htm	Fingolimod OR Gilenya	54
	natalizumab OR Tysabri	76
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Fingolimod OR Gilenya	81
URPLWMIPB* http://www.urpl.gov.pl/	Fingolimod	5
	Gilenya	8

⁵³ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Baza	Strategia	Wynik
	natalizumab	0
	Tysabri	8

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 04.09.2015

11.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

11.5.1. FIN vs PLC

FREEDOMS (publikacje Francis 2014, Kappos 2014, Kremenchutzky 2014, Devonshire 2012, Radue 2012, Kappos 2010, EMA 2011, abstrakty konferencyjne Radue 2012a, Havrdova 2011⁵⁴ oraz Materiały od Zamawiającego) [81, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe (w analizie uwzględniono tylko dane dotyczące fingolimodu w dawce 0,5 mg)

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja centralna z zastosowaniem walidowanego systemu oraz ze stratyfikacją metodą blokową względem ośrodka. Chorych przydzielono w stosunku 1:1:1 do grupy stosującej fingolimod w dawce 0,5 mg, fingolimod w dawce 1,25 mg lub placebo;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, w badaniu podawano placebo o identycznym wyglądzie jak fingolimod. Przydziału do grup nie znali chorzy, lekarze, personel zbierający wyniki, osoba oceniająca wyniki i zespół monitorujący bezpieczeństwo. By zapewnić zaślepienie, ocena w skali EDSS została przeprowadzona przez niezależnego lekarza neurologa, natomiast inny niezależny lekarz prowadził monitorowanie chorych przez 6 godzin po podaniu pierwszej dawki leku. Wyniki badania MRI oceniali lekarze radiolodzy, którzy nie znali przydziału chorych do grup. Dane dotyczące bezpieczeństwa i pełnego profilu korzyści i zagrożeń związanych z lekiem oceniał niezależny zespół. Zakwalifikowanie chorych do grup było zaślepienie przez cały czas trwania badania oraz aż do zakończenia analizy wyników. Ujawnienie stosowanego przez chorego leczenia było możliwe jedynie w wyjątkowych przypadkach, gdy w związku z zagrożeniem zdrowia lub życia chorego konieczne było zastosowanie leczenia ratującego;

Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie badanie przedwcześnie zakończyło 142 (16,8%) z 843 randomizowanych do badania chorych w tym:

- w grupie stosującej FIN 0,5 mg – 56 (13,2%) z 425 chorych: 17 (4,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 13 (3,1%) z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 9 (2,1%) z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, 6 (1,4%) z powodu niezadowalającej skuteczności leczenia, 5 (1,2%) z powodu naruszenia protokołu badania, 5 (1,2%) z utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,2%) chory z powodu nieprawidłowych wyników procedury testowej.
- w grupie stosującej PLC – 86 (20,6%) z 418 chorych: 28 (6,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 25 (6,0%) z powodu niezadowalającej skuteczności leczenia, 18 (4,3%) z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (1,7%) z utraty z okresu obserwacji, 4 (1,0%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (0,5%) chorych z powodu zgonu, 1 (0,2%) z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych oraz 1 (0,2%) chory z powodu nieprawidłowych wyników procedury testowej.

⁵⁴ abstrakt konferencyjny i poster

FREEDOMS (publikacje Francis 2014, Kappos 2014, Kremenchutzky 2014, Devonshire 2012, Radue 2012, Kappos 2010, EMA 2011, abstrakty konferencyjne Radue 2012a, Havrdova 2011⁵⁴ oraz Materiały od Zamawiającego) [81, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89]

W przypadku chorych na RES RRMS uprzednio nieleczonych, badanie przedwcześnie zakończyło 16 (18,8%) z 85 chorych zrandomizowanych do badania.

- ⊗ w grupie stosującej FIN udział w badaniu przerwało 7 (14,6%) z 48 chorych, w tym 4 (8,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (4,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (2,1%) z powodu utraty z okresu obserwacji.
- ⊗ w grupie otrzymującej PLC badanie przedwcześnie zakończyło 9 (24,3%) z 37 chorych, w tym 5 (13,5%) z powodu niezadowolającej skuteczności leczenia, 3 (8,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (2,7%) z powodu naruszenia protokołu badania.

Ponadto w badaniu stosowanie leczenia⁵⁵ w grupie FIN przerwało 80 (18,8%) chorych z populacji ogólnej i 11 (22,9%) chorych na RES RRMS, zaś w grupie PLC 115 (27,5%) chorych z populacji ogólnej i 13 (35,1%) chorych na RES RRMS.

Wyniki dla populacji ITT⁵⁶: tak; wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego;

Skala Jadad: 5/5;

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: Novartis Pharma (b/d);

Liczba ośrodków: 138 (22 kraje z całego świata);

Okres obserwacji: 24 miesiące;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ ≥ 18 -55 r.ż.;
- ⊗ RRSM rozpoznana wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2005 roku;
- ⊗ ≥ 1 rzut choroby w czasie ostatniego roku lub ≥ 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat;
- ⊗ stan niepełnosprawności wg skali EDSS: 0-5,5;
- ⊗ stabilizacja neurologiczna.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ postać stwardnienia rozsianego inna niż RRMS;
- ⊗ rzut choroby w czasie 30 dni przed randomizacją;
- ⊗ terapia kortykosteroidami układowymi lub hormonem adrenokortykotropowym w czasie 30 dni przed randomizacją;
- ⊗ stosowanie interferonu beta lub octanu glatirameru w czasie 3 miesięcy przed randomizacją lub innych wcześniejszych terapii w czasie 6 miesięcy przed randomizacją;
- ⊗ aktywne zakażenie;
- ⊗ obrzęk płamki żółtej rozpoznany przed randomizacją do badania;
- ⊗ cukrzyca nowo rozpoznana lub w wywiadzie;
- ⊗ klinicznie istotna choroba układowa;
- ⊗ immunosupresja wywołana chorobą lub leczeniem;
- ⊗ stosowanie leków immunosupresyjnych (np. azatiopryna, metotreksat), immunoglobulin i/lub przeciwciał monoklonalnych (w tym natalizumabu), w czasie 6 miesięcy przed randomizacją;
- ⊗ stosowanie kiedykolwiek kładrybiny, cyklofosfamidu lub mitoksantronu;
- ⊗ dowolna choroba sercowo-naczyniowa (zwłaszcza zawał mięśnia sercowego w czasie do 6 miesięcy przez kwalifikacją do badania, dusznica bolesna, zatrzymanie akcji serca, zespół chorego węzła zatokowego, blok serca zatokowo-przedsionkowy lub objawowa bradykardia w wywiadzie, niewydolność serca w czasie kwalifikacji do badania, dodatni wynik testu pochyleniowego w kierunku omdleń wazowagalnych, tętno spoczynkowe < 55 uderzeń na minutę przed randomizacją, występujący obecnie lub w wywiadzie blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, wydłużenie odcinka QT > 440

⁵⁵ chorzy, którzy przerwali leczenie ukończyli cały okres obserwacji w badaniu (tj. 24 miesiące)

⁵⁶ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

FREEDOMS (publikacje Francis 2014, Kappos 2014, Kremenchutzky 2014, Devonshire 2012, Radue 2012, Kappos 2010, EMA 2011, abstrakty konferencyjne Radue 2012a, Havrdova 2011⁵⁴ oraz Materiały od Zamawiającego) [81, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89]

<p>milisekund w wyniku badania EKG w czasie kwalifikacji, arytmia lub nadciśnienie niepoddające się leczeniu);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ choroba płuc (zwłaszcza niewydolność oddechowa o ciężkim nasileniu lub zwłóknienie płuc, gruźlica, nieprawidłowe wyniki badań czynności płuc, astma); ⊗ liczba białych krwinek <math><3500/mm^3</math> (<math><3,5 \times 10^9/l</math>); ⊗ liczba limfocytów <math><800/mm^3</math> (<math><0,8 \times 10^9/l</math>); ⊗ brak możliwości wykonania u chorego badania MRI (w tym klaustrofobia lub nadwrażliwość na gadolin o ciężkim nasileniu w wywiadzie). 				
Parametr		Grupa badana (FIN 0,5 mg)	Grupa kontrolna (PLC)	
Liczba chorych		425	418	
Chorzy na RES RRMS, uprzednio nieleczeni, n (%)		48 (11,3)	37 (8,9)	
Mężczyźni, n (%)		129 (30,4)	120 (28,7)	
Wiek [lata]	Średnia (SD)	36,6 (8,8)	37,2 (8,6)	
	>40 r.ż., n (%)	143 (33,6)	156 (37,3)	
	≤40 r.ż., n (%)	282 (66,4)	262 (62,7)	
Rasa biała, n (%)		406 (95,5)	399 (95,5)	
Czas od pojawienia się pierwszych objawów do randomizacji, mediana (zakres) [lata]		6,6 (0; 35)	7,0 (0; 32)	
Liczba rzutów	W poprzednim roku	Średnia (SD)	1,5 (0,76)	1,4 (0,73)
		>1, n (%)	160 (37,6)	155 (37,1)
		≤1, n (%)	265 (62,4)	263 (62,9)
	W poprzednich 2 latach*	Średnia (SD)	2,1 (1,13)	2,2 (1,19)
		>2, n (%)	109 (25,7)	117 (28,0)
		2, n (%)	188 (44,3)	172 (41,1)
		1, n (%)	127 (30,0)	129 (30,9)
Stan niepełnosprawności w skali EDSS	Średnia (SD)		2,3 (1,29)	2,5 (1,29)
	>3,5, n (%)		62 (14,6)	72 (17,2)
	0-3,5, n (%)		363 (85,4)	346 (82,8)
Wynik w skali FC po zastosowaniu metody Z-transformacji**, średnia (SD)		0,06 (0,60)	-0,04 (0,76)	
Brak wcześniejszego leczenia modyfikującego przebieg choroby, n (%)		244 (57,4)	249 (59,6)	
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Ogółem		181 (42,6)	169 (40,4)
	Octan glatirameru		42 (9,9)	44 (10,5)
	Interferon		127 (29,9)	115 (27,5)
	Natalizumab		4 (0,9)	2 (0,5)
	Inne leki stosowane w MS		46 (10,8)	52 (12,4)
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu [^] , n (%)	0		263 (62,0)	262 (63,0)
	≥1		161 (38,0)	154 (37,0)
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za		1,6 (5,57)	1,3 (2,93)	

FREEDOMS (publikacje Francis 2014, Kappos 2014, Kremenchutzky 2014, Devonshire 2012, Radue 2012, Kappos 2010, EMA 2011, abstrakty konferencyjne Radue 2012a, Havrdova 2011 ⁵⁴ oraz Materiały od Zamawiającego) [81, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89]		
pomocą gadolinu w obrazach T ₁ zależnych [^] , średnia (SD)		
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T ₁ zależnych [^] , średnia (SD) [mm ³]	169,9 (601,42)	162,3 (421,21)
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T ₂ zależnych [^] [mm ³]	Średnia (SD)	6127,7 (7622,97)
	>3300	212 (50,0)
	≤3300	212 (50,0)
Objętość hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu na obrazach T ₁ zależnych [^] , średnia (SD) [mm ³]	1 897,6 (2854,6)	1 962,0 (3131,13)
Znormalizowana objętość mózgu ^{^^} , średnia (SD) [ml]	1520,8 (83,16)	1512,2 (85,49)
Chorzy na RRMS uprzednio nieleczeni		
Liczba chorych	244	249
Mężczyźni, n (%)	78 (32,0)	65 (26,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]	35,6 (8,76)	36,9 (8,82)
Czas od rozpoznania MS, średnia (SD) [lata]	3,3 (4,70)	4,0 (4,95)
Liczba rzutów, średnia (SD)	W poprzednim roku	1,5 (0,72)
	W poprzednich 2 latach	2,1 (0,97)
Stan niepełnosprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,2 (1,31)	2,3 (1,14)
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu, średnia (SD)	1,2 (3,32)	1,1 (2,47)
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T ₂ zależnych, średnia (SD) [mm ³]	5283 (6714)	5185 (6027)
Chorzy wolni od ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu, n (%)	153 (62,7)	156 (62,7)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: fingolimod 0,5 mg raz na dobę, p.o.		
Interwencja kontrolna: placebo, raz na dobę, p.o.		
Leki podawano w kapsułkach. W czasie badania nie było dozwolone dostosowanie dawki.		
Leczenie wspomagające: w przypadku rzutu choroby podawano metylprednizolon w dawce do 1000 mg/dzień przez 3-5 dni. Nie stosowano stopniowego zmniejszania dawki leków podawanych doustnie.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ roczna częstość rzutów; ⊗ skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji stwardnienia rozsianego; ⊗ liczba chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją stwardnienia rozsianego; ⊗ średnia liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd; ⊗ średnia liczba nowych lub powiększających się zmian T₂-zależnych; ⊗ profil bezpieczeństwa. 		
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności przedstawione jedynie dla populacji ogólnej RRMS oraz punkty końcowe przedstawione dla populacji RES RRMS, których uwzględnienie nie było możliwe w porównaniu pośrednim; ⊗ profil bezpieczeństwa przedstawiony w podgrupach (z wyjątkiem podgrupy chorych uprzednio nieleczonych) lub dane ciągle dotyczące bezpieczeństwa inne niż dla ostatniego punktu pomiaru 		

FREEDOMS (publikacje Francis 2014, Kappos 2014, Kremenchutzky 2014, Devonshire 2012, Radue 2012, Kappos 2010, EMA 2011, abstrakty konferencyjne Radue 2012a, Havrdova 2011⁵⁴ oraz Materiały od Zamawiającego) [81, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89]

(tj. 24 miesiące).

^wynik przedstawiony dla N=424 chorych w grupie FIN oraz N=416 chorych w grupie PLC

^zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji EMA 2011 wynik przedstawiono dla N=424 chorych w grupie FIN i n=414 chorych w grupie PLC

*zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji EMA 2011 wynik przedstawiono dla N=424 chorych w grupie FIN

**zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji EMA 2011 wynik przedstawiono dla N=422 chorych w grupie FIN i n=413 chorych w grupie PLC

Źródło: opracowanie własne

11.5.2. NAT vs PLC

AFFIRM (publikacje Kappos 2013, AWA 2012, Phillips 2011, Havrdova 2009, Hutchinson 2009, Rudick 2009, Miller 2007, Polman 2006, Soon 2006) [83, 91, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja ze stratyfikacją metodą blokową względem ośrodka. Przy pomocy wielocyfrowego numeru identyfikacyjnego wprowadzonego przez system umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (ang. *interactive voice response system*) chorych zakwalifikowano do 1 z 3 wygenerowanych komputerowo bloków (dwa bloki z aktywną interwencją i jeden blok z placebo). Chorych przydzielono do grupy stosującej natalizumab lub placebo w stosunku 2:1;

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak, przydziału chorych do grup nie znali chorzy, lekarze, personel, personel z firmy sponsorującej badanie zaangażowany w prowadzenie badania oraz zespół badawczy. By zmniejszyć ryzyko odślepienia przydziału chorych do grup związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych lub oceną wyników badań laboratoryjnych, lekarze neurologzy kontaktowali się z chorymi wyłącznie w czasie przeprowadzania obiektywnej oceny w skali EDSS i oceny neurologicznej. Osoby oceniające wyniki badania MRI również nie znaly przydziału chorych do grup;

Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie 83 (8,8%) z 942 zrandomizowanych do badania chorych przedwcześnie zakończyło badanie, w tym:

- ⊕ w grupie stosującej NAT 52 (8,3%) z 627 chorych: 15 (2,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 12 (1,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 12 (1,9%) z innych powodów, 7 (1,1%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (0,6%) z powodu niezastosowania się do wymagań oraz 2 (0,3%) z powodu zgonu;
- ⊕ w grupie stosującej PLC 31 (9,8%) z 315 chorych: 13 (4,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (2,2%) z innych powodów, 6 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 5 (1,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji;

Ponadto 24 (3,8%) chorych w grupie NAT i 15 (4,8%) chorych w grupie PLC przerwało stosowanie leczenia⁵⁷.

Wyniki dla populacji ITT: tak; wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały natomiast przedstawione dla wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, dlatego też w analizie bezpieczeństwa nie uwzględniono 3 chorych przydzielonych do grupy PLC, którzy w czasie trwania badania nie otrzymali przydzielonego leczenia;

Skala Jadad: 5/5;

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: Biogen Idec and Elan Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 99 (Europa, Ameryka Północna, Australia i Nowa Zelandia);

Okres obserwacji: 24 miesiące;

⁵⁷ chorzy, którzy przerwali leczenie ukończyli cały okres obserwacji w badaniu (tj. 24 miesiące)

AFFIRM (publikacje Kappos 2013, AWA 2012, Phillips 2011, Havrdova 2009, Hutchinson 2009, Rudick 2009, Miller 2007, Polman 2006, Soon 2006) [83, 91, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98]

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ ≥ 18 -50 r.ż.;
- ⊗ RRMS rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2001 roku;
- ⊗ stan niepełnosprawności wg skali EDSS: 0,0-5,0;
- ⊗ zmiany demielinizacyjne związane z rozwojem MS stwierdzone w czasie badania MRI czaszki;
- ⊗ ≥ 1 potwierdzony w dokumentacji medycznej rzut choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ postać stwardnienia rozsianego inna niż RRMS (PPMS, PRMS, SPMS);
- ⊗ rzut choroby w czasie 50 dni przed podaniem pierwszej dawki leku badanego;
- ⊗ stosowanie cyklofosfamid lub mitoksantronu w czasie ostatniego roku;
- ⊗ stosowanie interferonu beta, octanu glatirameru, cyklosporyny, azatiopryny, metotreksatu, podawanych dożylnie immunoglobulin lub innych leków modyfikujących przebieg choroby w czasie ostatnich 6 miesięcy;
- ⊗ stosowanie kortykosteroidów w czasie do 50 dni przed randomizacją;
- ⊗ stosowanie interferonu beta i/lub octanu glatirameru innych leków modyfikujących przebieg choroby dłużej niż 6 miesięcy.

Parametr	Grupa badana (NAT 300 mg)	Grupa kontrolna (PLC)	
Chorzy na RES RRMS*			
Chorzy na RES RRMS, uprzednio nieleczeni [^] , n (%)	148	61	
Wiek, średnia (SD) [lata]	34,5 (8,42)		
Czas od rozpoznania MS, mediana (zakres) [lata]	2 (0; 20)		
Czas od wystąpienia ostatniego rzutu choroby, mediana (zakres) [mies.]	4 (b/d)	4 (b/d)	
Liczba rzutów w poprzednim roku	Średnia (SD)	2,5 (1,19)	2,3 (0,55)
	2, n (%)	157 (75,1)	
	3, n (%)	38 (18,2)	
	≥ 4 , n (%)	15 (7,2)	
Populacja ogólna			
Liczba chorych	627	315	
Mężczyźni, n (%)	178 (28,4)	104 (33,0)	
Wiek, [lata]	Średnia (SD)	35,6 (8,5)	36,7 (7,8)
	<40 r.ż., n (%)	399 (63,6)	188 (59,7)
	≥ 40 r.ż., n (%)	228 (36,4)	127 (40,3)
Rasa**, n (%)	Biała	603 (96,2)	296 (94,0)
	Inna	24 (3,8)	19 (6,0)
Ocena MS według kryteriów diagnostycznych McDonalda, n (%)	1 (≥ 2 rzuty, ≥ 2 zmiany)	528 (84,2)	261 (82,9)
	2 (≥ 2 rzuty, 1 zmiany)	72 (11,5)	40 (12,7)
	3 (1 rzut, ≥ 2 zmiany)	18 (2,9)	10 (3,2)
	4 (1 rzut, 1 zmiany)	9 (1,4)	4 (1,3)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów MS, mediana (zakres)	5 (0; 34)	6 (0; 33)	

AFFIRM (publikacje Kappos 2013, AWA 2012, Phillips 2011, Havrdova 2009, Hutchinson 2009, Rudick 2009, Miller 2007, Polman 2006, Soon 2006) [83, 91, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98]			
[lata]			
Czas od rozpoznania MS, mediana (zakres) [lata]		2 (0; 24)	2 (0; 23)
Czas od wystąpienia ostatniego rzutu choroby przed kwalifikacją do badania, mediana (zakres) [dni]		172 (31; 421)	
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Interferon beta-1a (i.m. lub s.c.)	23 (3,7)	11 (3,5)
	Interferon beta-1b	11 (1,8)	6 (1,9)
	Octan glatirameru	19 (3,0)	9 (2,9)
Liczba rzutów w poprzednim roku	Średnia (SD)	1,5 (0,91)	1,5 (0,77)
	0, n (%)	6 (1,0)	6 (1,9)
	1, n (%)	368 (58,7)	180 (57,1)
	2, n (%)	197 (31,4)	102 (32,4)
	≥3, n (%)	56 (8,9)	27 (8,6)
Stan niepełnosprawności w skali EDSS	Średnia (SD)	2,3 (1,2)	2,3 (1,2)
	0, n (%)	31 (4,9)	18 (5,7)
	1,0 – 1,5, n (%)	179 (28,5)	94 (29,8)
	2,0 – 2,5, n (%)	208 (33,2)	103 (32,7)
	3,0 – 3,5, n (%)	130 (20,7)	63 (20,0)
	4,0 – 4,5, n (%)	60 (9,6)	28 (8,9)
	5,0, n (%)	17 (2,7)	7 (2,2)
	≥5,5, n (%)	2 (0,3)	2 (0,6)
Wynik w skali FC po zastosowaniu metody Z-transformacji, średnia (SD)		0,006 (0,71)	-0,003 (0,74)
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu	Średnia (SD)	2,2 (4,7)	2,0 (4,8)
	0, n (%)	307 (49,0)	170 (54,0)
	1, n (%)	115 (18,3)	55 (17,5)
	2, n (%)	66 (10,5)	24 (7,6)
	3, n (%)	38 (6,1)	18 (5,7)
	≥4, n (%)	100 (15,9)	46 (14,6)
	Brak danych, n (%)	1 (0,2)	2 (0,6)
Liczba ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2 zależnych, n (%)	<9	29 (4,6)	15 (4,8)
	≥9	597 (95,2)	299 (94,9)
	Brak danych	1 (0,2)	1 (0,3)
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu, średnia (SD) [mm ³]		363,5 (797,5)	332,7 (866,0)
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T2 zależnych, średnia (SD) [mm ³]		15 627,4 (17 142,4)	14 962,3 (15 792,5)
Objętość hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T1 zależnych, średnia (SD) [mm ³]		5 752,4 (8 182,5)	5 692,9 (7 633,0)

AFFIRM (publikacje Kappos 2013, AWA 2012, Phillips 2011, Havrdova 2009, Hutchinson 2009, Rudick 2009, Miller 2007, Polman 2006, Soon 2006) [83, 91, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98]

Wskaźnik objętości mięszu do objętości mózgu, średnia (SD)

0,8 (0,02)^{^^}

INTERWENCJA

Interwencja badana: natalizumab i.v. w dawce 300 mg, podawany co 4 tygodnie;

Interwencja kontrolna: placebo i.v., podawane co 4 tygodnie.

Leczenie stosowano maksymalnie przez 116 tygodni.

Leczenie wspomagające: w przypadku rzutu choroby, w zależności od decyzji lekarza neurologa, chorym podawano metylprednizolon w dawce 1000 mg/dzień przez 3-5 dni. Chorzy, u których wystąpiła utrwalona przez 12 tygodni progresja stwardnienia rozsianego, mogli kontynuować udział w badaniu oraz mieli możliwość otrzymania dodatkowego, dopuszczonego w protokole leczenia ratującego stosowanego w MS.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ roczna częstość rzutów;
- ⊗ skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji stwardnienia rozsianego;
- ⊗ liczba chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją stwardnienia rozsianego;
- ⊗ średnia liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd;
- ⊗ średnia liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ punkty końcowe, których uwzględnienie nie było możliwe w porównaniu pośrednim;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

* wysoką aktywność choroby definiowano jako wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz obecność co najmniej jednej zmiany oznaczonej gadolinem w obrazach T1-zależnych w chwili włączenia do badania

** określona przez badacza w chwili kwalifikacji do badania;

^ według danych przedstawionych w publikacji *Havrdova 2009* wśród chorych, u których możliwa była analiza aktywności choroby tj. dla N=612 chorych w grupie NAT i N=305 chorych w grupie PLC, choroba o wysokiej aktywności występowała odpowiednio u 147 (24,0%) w grupie ENZ i 59 (19,3%) w grupie PLC

^^ według danych przedstawionych w publikacji *Phillips 2011* dane przedstawiono łącznie dla N=925 chorych

Źródło: opracowanie własne

11.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 66.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Aktas 2011</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd dotyczący zastosowania fingolimodu w leczeniu MS niespełniający kryteriów systematyczności.
<i>Brunetti 2013</i> [128]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie włączono badań oceniających fingolimod.
<i>Castro-Borrero 2012</i> [129]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS.
<i>Del Santo 2012</i> [131]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS.
<i>Filippini 2013</i> [132]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie włączono badań

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		oceniających fingolimod.
<i>Freedman 2014</i> [133]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS. Definicje podgrup ocenianych w przeglądzie nie były zgodne z definicją populacji RES RRMS określonej w CHPL.
<i>Hadjigeorgiou 2013</i> [134]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS.
<i>He 2012</i> [137]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie włączono badań oceniających fingolimod.
<i>He 2013</i> [135]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie włączono badań oceniających fingolimod.
<i>He 2013a</i> [136]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie włączono badań oceniających fingolimod.
<i>HTA 2011</i> [130]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS.
<i>Hutchinson 2014</i> [138]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS.
<i>Lugaresi 2013</i> [139]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS.
<i>Menzin 2013</i> [140]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS.
<i>Roskell 2012</i> [141 142]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS.
<i>Singer 2011</i> [142]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS.
<i>Wingerchuk 2014</i> [143]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS.
<i>Zintzaras 2012</i> [144]	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w populacji RES RRMS.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 67.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Agius 2014</i> [145]	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzono w ogólnej populacji RRMS, nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa pochodzących z badania <i>FREEDOMS</i> .
<i>Al-Hashel 2014</i> [146]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Allen 2012</i> [147]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny dotyczący porównania pośredniego fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS.
<i>Alroughani 2014</i> [148]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Baldi 2014</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano wpływ wcześniejszego leczenia na skuteczność fingolimodu w populacji ogólnej MS.
<i>Barkhof 2014</i> [150]	Niewłaściwy komparator	Badanie <i>TRANSFORMS</i> , w którym fingolimod porównywano z interferonem beta-1a. Interferon beta-1a nie stanowił komparatora w analizie ani nie mógł stanowić wspólnej referencji w porównaniu pośrednim.
<i>Baroncini 2014</i> [151]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym porównano fingolimod z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji..
<i>Bergvall 2013</i> [152]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono porównanie fingolimodu z natalizumabem, jednak tylko w populacji ogólnej MS.
<i>Bergvall 2014</i> [153]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównano fingolimod z natalizumabem w populacji ogólnej MS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Bergvall 2014a</i> [154]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównano fingolimod m.in. z natalizumabem w populacji ogólnej MS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Bergvall 2014b</i> [155]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Bergvall 2014c</i> [156]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Bianco 2014</i> [157]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano wpływ wcześniejszego leczenia natalizumabem na skuteczność fingolimodu w populacji ogólnej RRMS.
<i>Braune 2013</i> [158]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównano fingolimod z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Calabresi 2014</i> [160]	Niewłaściwa metodyka	Badanie <i>FREEDOMS II</i> , którego nie można uwzględnić w porównaniu pośrednim, ponieważ dotyczy chorych w II linii leczenia (badanie <i>AFFIRM</i> wykorzystane w porównaniu pośrednim dotyczy chorych w I linii leczenia).
<i>Calabresi 2014a</i> [159]	Niewłaściwa metodyka	Errata do badania <i>Calabresi 2014</i> .

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Carruthers 2014</i> [161]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównano fingolimod z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Cascione 2013</i> [162]	Niewłaściwa metodyka	Faza przedłużona badania EPOC w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Chinea Martinez 2014</i> [163]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki z badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> oraz <i>TRANSFORMS</i> w podgrupie latynoskich chorych na RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Cohen 2010</i> [165]	Niewłaściwy komparator	Badanie <i>TRANSFORMS</i> , w którym fingolimod porównywano z interferonem beta-1a. Interferon beta-1a nie stanowił komparatora w analizie ani nie mógł stanowić wspólnej referencji w porównaniu pośrednim
<i>Cohen 2013</i> [164]	Niewłaściwy komparator	Badanie <i>TRANSFORMS</i> , w którym fingolimod porównywano z interferonem beta-1a. Interferon beta-1a nie stanowił komparatora w analizie ani nie mógł stanowić wspólnej referencji w porównaniu pośrednim
<i>Cohen 2014</i> [166]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano wpływ wcześniejszego leczenia natalizumabem na skuteczność fingolimodu w populacji chorych na MS.
<i>Comi 2010</i> [167]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Dimarco 2014</i> [168]	Niewłaściwa metodyka	Nie było możliwe wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa, ponieważ wyniki z badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> oraz <i>TRANSFORMS</i> przedstawiono łącznie.
<i>Fox 2014</i> [169]	Niewłaściwa metodyka	Badanie EPOC w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Fragoso 2014</i> [170]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Friedrich 2009</i> [171]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja pogładowa dotycząca fingolimodu.
<i>Frisell 2014</i> [172]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny dotyczący porównania fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Gajofatto 2014</i> [173]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące porównania fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Gold 2014</i> [174]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Gold 2014a</i> [175]	Niewłaściwa metodyka	Errata do badania Gold 2014.
<i>Goodin 2013</i> [176]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie podano liczby chorych, przez co przedstawienie wyników oraz obliczeń nie było możliwe, dodatkowo dane nie były wystarczające, aby wnioskować, czy analizowana populacja obejmowała chorych na RES RRMS.
<i>Guger 2014</i> [177]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny dotyczący porównania fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji..
<i>Hanson 2013</i> [178]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Hanson 2014</i> [179]	Niewłaściwa metodyka	Ocena satysfakcji z leczenia wykonana przez neurologów dla terapii stosowanych w leczeniu MS, nie podano charakterystyki chorych leczonych poszczególnymi lekami, dlatego ocena fingolimodu w analizowanej populacji nie była możliwa.
<i>Havla 2013</i> [180]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Hersh 2014</i> [181]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Hoepner 2014</i> [182]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano wpływ wcześniejszego leczenia natalizumabem na skuteczność fingolimodu w populacji MS.
<i>Hughes 2014</i> [183]	Niewłaściwa metodyka	Badanie EPOC w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Izquierdo 2014</i> [184]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Jain 2012</i> [185]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Jokubaitis 2014</i> [186]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Juszczak 2010</i> [187]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja pogładowa dotycząca leczenia MS.
<i>Kalincik 2014</i> [188]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące porównania fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Kappos 2006</i> [189]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące porównania fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Kappos 2013a</i> [190]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki do badania <i>FREEDOMS</i> w populacji RES RRMS, jednak łącznie dla dawki 0,5 mg oraz 1,25 mg.
<i>Khatri 2011</i> [191]	Niewłaściwy komparator	Badanie <i>TRANSFORMS</i> , w którym fingolimod porównywano z interferonem beta-1a. Interferon beta-1a nie stanowił komparatora w analizie ani nie mógł stanowić wspólnej referencji w porównaniu pośrednim.
<i>Khatri 2014</i> [192]	Niewłaściwy komparator	Badanie <i>TRANSFORMS</i> , w którym fingolimod porównywano z interferonem beta-1a. Interferon beta-1a nie stanowił komparatora w analizie ani nie mógł stanowić wspólnej referencji w porównaniu pośrednim.
<i>Kira 2014</i> [193]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Laroni 2014</i> [194]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Maciejek 2013</i> [195]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Meng 2014</i> [196]	Niewłaściwy komparator	Badanie <i>TRANSFORMS</i> , w którym fingolimod porównywano z interferonem beta-1a. Interferon beta-1a nie stanowił komparatora w analizie ani nie mógł stanowić wspólnej referencji w porównaniu pośrednim
<i>Montalban 2011</i> [197]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Nixon 2014 [198]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Nolan 2013 [199]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>O'Connor 2009 [200]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Ontaneda 2012 [201]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Pozzilli 2010 [202]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opinia ekspercka dotycząca badania <i>TRANSFORMS</i> .
<i>Regal 2014 [203]</i>	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Rinaldi 2012 [204]</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano wpływ wcześniejszego leczenia natalizumabem na skuteczność fingolimodu w populacji MS.
<i>Saida 2012 [205]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Sangalli 2014 [206]</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano wyniki po przerwaniu leczenia natalizumabem (część chorych po przerwaniu leczenia natalizumabem była leczona fingolimodem - 11%, jednak nie podano wyników jedynie dla fingolimodu).
<i>Schurmann 2014 [207]</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Totaro 2013 [208]</i>	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Totaro 2014 [209]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące porównania fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		bezpieczeństwa ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia w czasie przeprowadzania ponownej selekcji.
<i>Von Rosenstiel 2010</i> [210]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki dla I i II linii leczenia. Nie można ich uwzględnić w porównaniu pośrednim, ponieważ badanie <i>AFFIRM</i> wykorzystane w porównaniu pośrednim dotyczy chorych w I linii leczenia.
<i>Winges 2013</i> [211]	Niewłaściwa populacja	W badaniu analizowano chorych z badania <i>FREEDOMS II</i> , którego nie można uwzględnić w porównaniu pośrednim, ponieważ dotyczy chorych w II linii leczenia (badanie <i>AFFIRM</i> wykorzystane w porównaniu pośrednim dotyczy chorych w I linii leczenia).

Tabela 68.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Balcer 2007</i> [212]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Balcer 2012</i> [213]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Bates 2012</i> [214]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Cadavid 2013</i> [215]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Calabresi 2007</i> [216]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Cree 2011</i> [218]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Cree 2013</i> [217]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym oceniano parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne w czasie przerwania stosowania natalizumabu.
<i>Csepány 2009</i> [219]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie odnaleziono punktów końcowych, które mogłyby zostać uwzględnione w porównaniu pośrednim. Ponadto wyniki przedstawiono jedynie w podgrupie węgierskich chorych.
<i>Dong 2014</i> [220]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Goodman 2011</i> [222]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki dla jednoramiennego, otwartego badania STRATA, w którym uczestniczyli chorzy, którzy ukończyli badania <i>AFFIRM</i> , <i>SENTINEL</i> i <i>GLANCE</i> .
<i>Goodman 2014</i> [221]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki dla jednoramiennego, otwartego badania STRATA, w którym uczestniczyli chorzy, którzy ukończyli badania <i>AFFIRM</i> , <i>SENTINEL</i> i <i>GLANCE</i> .
<i>Jalosinski 2007</i> [223]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe dotyczące stosowania natalizumabu u chorych na RRMS.
<i>Kappos 2010a</i> [225]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym nie odnaleziono punktów końcowych, które mogłyby zostać uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Kappos 2013b</i> [224]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu podawanego po uprzednim zastosowaniu natalizumabu.
<i>Kieseier 2009</i> [226]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Munschauer 2009</i> [228]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Munschauer 2009a</i> [227]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>O'Connor 2009</i> [230]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki dla jednoramiennego, otwartego badania STRATA, w którym uczestniczyli chorzy, którzy ukończyli badania <i>AFFIRM</i> , <i>SENTINEL</i> i <i>GLANCE</i> .
<i>O'Connor 2010</i> [229]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki dla jednoramiennego, otwartego badania STRATA, w którym uczestniczyli chorzy, którzy ukończyli badania <i>AFFIRM</i> , <i>SENTINEL</i> i <i>GLANCE</i> .
<i>Polman 2012a</i> [231]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Rudick 2007</i> [234]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Rudick 2011</i> [233]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki dla jednoramiennego, otwartego badania STRATA, w którym uczestniczyli chorzy, którzy ukończyli badania <i>AFFIRM</i> , <i>SENTINEL</i> i <i>GLANCE</i> . Wyniki pochodzące z badania <i>AFFIRM</i> dotyczą populacji ogólnej RRMS.
<i>Rudick 2013</i> [232]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki dla jednoramiennego, otwartego badania STRATA, w którym uczestniczyli chorzy, którzy ukończyli badania <i>AFFIRM</i> , <i>SENTINEL</i> i <i>GLANCE</i> .
<i>Rudick 2014</i> [235]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Selmaj 2011</i> [236]	Niewłaściwa metodyka	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono wyniki dla jednoramiennego, otwartego badania STRATA, w którym uczestniczyli chorzy, którzy ukończyli badania <i>AFFIRM</i> , <i>SENTINEL</i> i <i>GLANCE</i> . Wyniki pochodzące z badania <i>AFFIRM</i> dotyczą populacji ogólnej RRMS.
<i>Sheremata 1998</i> [237]	Niewłaściwa interwencja	W abstrakcie konferencyjnym oceniano natalizumab w dawkach 0,01, 0,1 oraz 0,3 mg/kg, które nie są zgodne z dawkowaniem ChPL.
<i>Tenser 2006</i> [238]	Niewłaściwa metodyka	W ramach publikacji przedstawiono korespondencję autorów.
<i>Vellinga 2008</i> [239]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Weinstock-Guttman 2012</i> [240]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.

Źródło: opracowanie własne

11.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 69.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 70.
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:
<ul style="list-style-type: none"> – 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 71.
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*, CCT;

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

12. Spis tabel

Tabela 1. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej – skala EDSS	25
Tabela 2. Skale funkcjonalności układów czynnościowych (UC)	26
Tabela 3. Kryteria diagnostyczne MS wg McDonalda w modyfikacji Polmana z 2010 roku.....	32
Tabela 4. Czynniki rokownicze w przebiegu MS	33
Tabela 5. Podsumowanie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia chorych na RES RRMS	36
Tabela 6. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na RRMS o wysokiej aktywności	41
Tabela 7. Charakterystyka opcji leczenia stwardnienia rozsianego o szybko postępującym przebiegu (wytyczne z 2012 roku).....	49
Tabela 8. Szczegóły dotyczące finansowania fingolimodu ze środków publicznych w Polsce.....	62
Tabela 9. Szczegóły dotyczące finansowania natalizumabu ze środków publicznych w Polsce.....	63
Tabela 10. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	87
Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy	90
Tabela 12. Punkty końcowe oceniane w badaniach <i>FREEDOMS</i> oraz <i>AFFIRM</i>	92
Tabela 13. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>FREEDOMS</i> oraz <i>AFFIRM</i>.....	92

Tabela 14. Porównanie pośrednie rocznej częstości rzutów w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Devonshire 2012</i>) oraz <i>AFFIRM</i> (publikacja <i>Hutchinson 2009</i>).....	95
Tabela 15. Porównanie pośrednie prawdopodobieństwa utrwalonej przez 12 tygodni progresji stwardnienia rozsianego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Devonshire 2012</i>) oraz <i>AFFIRM</i> (publikacja <i>Hutchinson 2009</i>).....	97
Tabela 16. Porównanie pośrednie liczby chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją stwardnienia rozsianego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Devonshire 2012</i>) oraz <i>AFFIRM</i> (publikacja <i>Hutchinson 2009</i>).....	99
Tabela 17. Porównanie pośrednie średniej liczby zmian widocznych po wzmocnieniu Gd w czasie 24 miesięcy na podstawie badań <i>FREEDOMS</i> (abstrakt konferencyjny <i>Havrdova 2011</i>) i <i>AFFIRM</i> (publikacja <i>Hutchinson 2009</i>)	101
Tabela 18. Porównanie pośrednie średniej liczby nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych w czasie 24 miesięcy na podstawie badań <i>FREEDOMS</i> (abstrakt konferencyjny <i>Havrdova 2011</i>) i <i>AFFIRM</i> (publikacja <i>Hutchinson 2009</i>)	103
Tabela 19. Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania fingolimodu względem natalizumabu	106
Tabela 20. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kremenutzky 2014</i>)	107
Tabela 21. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kremenutzky 2014</i>).....	109
Tabela 22. Częstość występowania zgonów w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>).....	112
Tabela 23. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i>)	113

Tabela 24. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>).....	113
Tabela 25. Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>Kappos 2014</i> i <i>Kappos 2010</i>)	113
Tabela 26. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>Kappos 2014</i> , <i>EMA 2011</i> i <i>Kappos 2010</i>).....	114
Tabela 27. Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>EMA 2011</i> i <i>Kappos 2010</i>)	115
Tabela 28. Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>EMA 2011</i> i <i>Kappos 2010</i>)	116
Tabela 29. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>Kappos 2014</i> , <i>EMA 2011</i> i <i>Kappos 2010</i>)	116
Tabela 30. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>EMA 2011</i> i <i>Kappos 2010</i>)	117
Tabela 31. Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>Kappos 2014</i> , <i>EMA 2011</i> i <i>Kappos 2010</i>)	118
Tabela 32. Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>EMA 2011</i>).....	118
Tabela 33. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>EMA 2011</i>)	119

Tabela 34. Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>Kappos 2014</i> i <i>EMA 2011</i>).....	119
Tabela 35. Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>Kappos 2014</i> i <i>EMA 2011</i>)	120
Tabela 36. Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>EMA 2011</i> i <i>Kappos 2010</i>)	120
Tabela 37. Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>EMA 2011</i>)	121
Tabela 38. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ciąży, porodu i okresu okołoporodowego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>EMA 2011</i> i <i>Kappos 2010</i>)	121
Tabela 39. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>EMA 2011</i>)	122
Tabela 40. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>Kappos 2014</i> , <i>EMA 2011</i> i <i>Kappos 2010</i>).....	122
Tabela 41. Częstość występowania ciężkich nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>EMA 2011</i> i <i>Kappos 2010</i>)	123
Tabela 42. Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>EMA 2011</i>)	123
Tabela 43. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)	124

Tabela 44. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>Kappos 2014</i> i <i>Kappos 2010</i>)	125
Tabela 45. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>).....	127
Tabela 46. Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)	127
Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń psychicznych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)	128
Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)	128
Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń oka w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i>)	129
Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>Kappos 2014</i> i <i>Kappos 2010</i>).....	129
Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń serca w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)	130
Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>).....	130
Tabela 53. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)	131
Tabela 54. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)	131

Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)	132
Tabela 56. Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacje <i>Kappos 2014</i> , <i>EMA 2011</i> i <i>Kappos 2010</i>)	133
Tabela 57. Średnie wartości parametrów biochemicznych i hematologicznych w 24. miesiącu na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)	135
Tabela 58. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania fingolimodu względem placebo	139
Tabela 59. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Gilenya® oraz Tysabri® w badaniach klinicznych	161
Tabela 60 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla fingolimodu w populacji docelowej	192
Tabela 61. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań...</i>	194
Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap	196
Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap	196
Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap	197
Tabela 65. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	198
Tabela 66. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap	206
Tabela 67. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap	207

Tabela 68. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....	213
Tabela 69. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	215
Tabela 70. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	215
Tabela 71. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	216

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap	68
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap	77
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap	84

14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *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 ampułkostrzykawkę po 1 ml), we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy*, 2014, 1-9
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml) EAN: 5909990084333 w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozlanym (ICD-10 G35.0)”*. Analiza weryfikacyjna, 2012, 1-131
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
4. Bergvall N., Sfikas N., Alsop J., i in., *Consequences of different definitions of confirmed disability progression across randomized trials of multiple sclerosis therapies*, European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Lyon, France 2012, P1020:1
5. Bodzioch M., *Nowe kryteria rozpoznania stwardnienia rozlanego 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
6. Calabresi P.A, Radue E.W., Goodin D. i in., *Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*, Lancet Neurology 2014; 13: 545–56
7. Cegielska J., Kochanowski J., *Zastosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego*. Terapia 2006, 171: 26-30\
8. 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

-
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone®*, http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/Copaxone_20mg_-_charakterystyka_produkту.pdf (data dostępu 01.09.2014)
 10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya®*
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf (data dostępu 04.09.2015)
 11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri®*
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf (data dostępu 07.09.2015)
 12. Charles River Associates (CRA), *Access to medicines for multiple sclerosis: Challenges and opportunities. CRA Project No. D19380*, 2014, 1-57
 13. Compston A., Coles A., *Multiple sclerosis*. Lancet 2002; 359:1221-1231
 14. 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
 15. CRD and CHE Technology Assessment Group, *Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis*, Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics 2011, 1-128
 16. Dane refundacyjne NFZ za rok 2013
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043> [data dostępu 04.04.2014]
 17. Ebers G., *Natural history of multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71 (suppl II):ii16–ii19
 18. *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 16.02.2015)
 19. *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 16.02.2015)
 20. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
 21. 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
 22. 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
-

-
23. Kurkowska-Jastrzębska I., Mirowska-Guzel D., *Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym*. *Terapia* 2007, (189): 50-3
 24. Losy J., *Nowe zalecane kryteria diagnostyczne stwardnienia rozsianego*, *Aktual. Neurol.* 2002 Vol. 2 nr 2 s. 134-136
 25. Losy J., Tokarz-Kupczyk E., Wyglądalska-Jernas H., *Stwardnienie rozsiane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego*. *Zwiastun Vademecum Neurologa i Psychiatry* 2010
 26. Maciejek Z., Diagnostyka stwardnienia rozsianego. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2005; 3, 209-17
 27. 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
 28. Mirowska Guzel D., Członkowska A., *Stwardnienie rozsiane – nie zawsze ciężka choroba*. *Terapia* 2007, 189: 46-9
 29. Morfologia krwi obwodowej, <http://nzoz-zla.com/index.php/info-pac/normy-badan.html>
 30. 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 30.01.2015)
 31. NIHR Horizon Scanning Centre, *Daclizumab High Yield Process for relapsing forms of multiple sclerosis – first or second line*, 2014
 32. Obserwatory TSPH. Multiple Sclerosis: key points, 2014: <http://www.scotpho.org.uk/health-wellbeing-and-disease/multiple-sclerosis/key-points>, (data dostępu 17.02.2015)
 33. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.*
 34. Pierzchała K., Kubicka K., *Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego*, *Wiadomości lekarskie*, 2009, LXII, 1; 37-41
 35. 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 rozsianego, z dnia 1.12.2011 roku
-

-
36. Polman Chris H., Stephen C., i in., *Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria*, ANN NEUROL 2011;69:292–302
 37. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, <http://www.ptsr.org.pl/pl/> (data dostępu 30.01.2015)
 38. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 19.02.2015)
 39. Rejdak K., *Terapie modyfikujące przebieg MS*. Manager Apteki 2010, 1
 40. Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2013; http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/RS_rocznik_statystyczny_rp_2013.pdf (data dostępu 19.02.2015)
 41. *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*
 42. Scottish Medicines Consortium, *New Product Assessment Form, Fingolimod for the treatment of rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis*, 2014
 43. Selmaj K. *Stwardnienie rozsiane – kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby*. Polski Przegląd Neurologiczny, 2005, tom 1, nr 3
 44. Selmaj K., *Skin Patches to Treat MS*, The Warsaw Voice, The Polish Science Voice, August 29, 2013
 45. Siger M., *Znaczenie badania rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym*, Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A, 68-69
 46. Strona internetowa Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego; <http://www.msif.org/research/epidemiology-of-ms/> (data dostępu 30.01.2015)
 47. *Stwardnienie rozsiane*, red. J. Losy, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2013
 48. Szczeklik A., red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. Medycyna praktyczna, Kraków 2010, strony: 1969-72
 49. Szczeklik A., red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012*. Medycyna praktyczna, Kraków 2012, strony: 2079-2083
 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. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., i in. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
-

52. Zaborski J, Członkowska A. *Stwardnienie rozsiane – próby leczenia aktywnych postaci choroby*. TERAPIA 2000, 96: 41-7
53. Ziólkiewicz J., Kaźmierski R., *Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego*, Neuroskop 2011(13): 112-119

Wytyczne i rekomendacje

54. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL w zakresie możliwości zastosowania fingolimodu i natalizumabu po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, 2013, 1-2*
55. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”, 2013, 1-15*
56. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”, 2013, 1-6*
57. Association of British Neurologists: *Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis*. November 2009, 1-5
58. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Final Recommendation.Fingolimod (Gilenya®)*, CDEC 2011, 1-6
59. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Natalizumab Resubmission (Tysabri®)*. CEDAC Reconsideration 2009, 1-3
60. Central and East European MS Expert Group, *Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group*, Wien Med Wochenschr 2012, 162:354–366

-
61. Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya (CEM-Cat). Rio J., Comabella M., Montalban X., *Multiple sclerosis: current treatment algorithms*, Current Opinion in Neurology 2011, 24:230–237
 62. Committee to Evaluate Drugs Recommendation, *Natalizumab (Tysabri®) 300 mg vial for injection*, 2011, 1-2
 63. European Multiple Sclerosis Platform, *Basic and escalating immunomodulatory treatments in Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations. Consensus Paper*, 2008, 1-35
 64. Haute Autorité de Santé, *Commission de la transparence. Tysabri 300 mg, solution à diluer pour perfusion. Flacon de 15 ml (20 mg/ml), boîte de 1 (CIP 569 967-7)*, 2012, 1-29
 65. Haute Autorité de Santé, *Transparency committee opinion. Gilenya 0.5 mg, hard capsules, perforated unit dose blister packs B/7 (CIP code: 417 785-3)*, 2011, 1-14
 66. Haute Autorité de Santé, *Transparency committee opinion. Tysabri 300 mg, concentrated solution for infusion 15 ml vial (20 mg/ml), box of 1 - CIP: 569 967.7*, 2007, 1-16
 67. Isle of Man Department of Health, *Gilenya® (fingolimod). Recommendation 06/13*, 2014, 1-10
 68. Mirowska-Guzel D., *Leczenie stwardnienia rozсіяnego o szybko postępującym przebiegu*, Terapia 2012, 267:52:57
 69. Multiple Sclerosis Society, *Masterclass Evidence-based updates for GPs: multiple sclerosis, neuropathic pain*, First edition March 2011, 1-56
 70. National Health Service England, *Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (MS)*, May 2014, 1-21
 71. National Health Service Hertfordshire Medicines Management Committee, *Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis*, 2013, 1
 72. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 312*, 2014, 1-58
 73. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 254*, 2012, 1-53
-

74. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 127*, 2007, 1-24
75. Scottish Medicines Consortium, *Fingolimod, 0.5 mg, hard capsules (Gilenya®)*, SMC No. (992/14), 2014, 1-11
76. Scottish Medicines Consortium, *Natalizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Tysabri®) (No. 329/06)*, 2006, 1-7
77. Scottish Medicines Consortium, *Resubmission. Fingolimod (as hydrochloride), 0.5mg hard capsules (Gilenya®)*. SMC No. (763/12), 2012, 1-12
78. Scottish Medicines Consortium, *Resubmission. Natalizumab 300mg concentrate for solution for infusion (Tysabri®) No. (329/06)*, 2007, 1-8
79. Scottish Medicines Consortium, *Statement of Advice natalizumab (Tysabri®) 300 mg concentrate for solution for infusion (No: 979/14)*, 2014, 1
80. U.S. Managed Care Pharmacists and Physicians Panel, *Approaches to the Management of Agents Used for the Treatment of Multiple Sclerosis: Consensus Statements from a Panel of U.S. Managed Care Pharmacists and Physicians*, Journal of Managed Care Pharmacy 2012,18(1):54-62

Badania włączone do analizy (II etap)

81. Devonshire V., Havrdova E., Radue E. i in., *Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study*, The Lancet Neurology 2012, 11 (5): 420-428
82. European Medicines Agency, *Assessment report Gilenya. Procedure No. EMEA/H/C/2202*, 2011, 1-117
83. Francis G., Kappos L., O'Connor P. i in., *Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy*, Multiple Sclerosis. 2014, 20 (4) (pp 471-480)
84. Havrdova E., Kappos L., Cohen J. i in., *Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): Results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies*, Conference: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam Netherlands 2011, 17 (10 SUPPL. 1): S200 (abstrakt konferencyjny i poster)

-
85. Kappos L., Cohen J., Collins W. i in., *Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2014, 3: 494–504
86. Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. i in., *A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis*, The New England Journal of Medicine 2010, 362:387-401
87. Kremenutzky M, O'Connor P., Hohlfeld Reinhard. i in., *Impact of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod: Subgroup analyses of the Fingolimod Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) study*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2014, 3:341–349
88. Radue E., Barkhof F., Cohen J. i in., *MRI analyses in RRMS patients with highly active disease: Results from FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies*, Conference: 64th American Academy of Neurology Annual Meeting New Orleans 2012, 78, Meeting Abstract:1
89. Radue E.W., O'Connor P., Polman C. i in., *Impact of Fingolimod Therapy on Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis*, Archives of Neurology Journal 2012, 69(10):1259-1269

Badania włączone do analizy (III etap)

90. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml) EAN: 5909990084333 w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”*. Analiza weryfikacyjna, 2012, 1-131
91. Havrdova E., Galetta S., Hutchinson M i in., *Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study*, The Lancet. Neurology 2009, VL: 8 NO: 3 PG: 254-60
92. Hutchinson M., Kappos L., Calabresi P.A. i in., *The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: Subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL*, Journal of Neurology 2009, 256 (3):405-415
93. Kappos L., O'Connor P.W., Polman C.H. i in., *Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course*, Journal of neurology 2013, VL: 260 NO: 5 PG: 1388-95
-

94. Miller D.H., Soon D., Fernando K.T i in., *MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS*, *Neurology* 2007, VL: 68 NO: 17 PG: 1390-401
95. Phillips J.T., Giovannoni G., Lublin F.D. i in., *Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis*, *Multiple sclerosis* 2011, VL: 17 NO: 8 PG: 970-9
96. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. i in., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*, *New England Journal of Medicine* 2006, 354 (9):899-910
97. Rudick R.A., Polman C.H., Cohen J.A. i in., *Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite*, *Multiple Sclerosis* 2009, 15 (8): 984-997
98. Soon D., Altmann D.R., Fernando K.T i in., *A study of subtle blood brain barrier disruption in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing remitting multiple sclerosis*, *Journal of Neurology* 2007, 254(3):306-14

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

99. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya®*
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf (data dostępu 04.09.2015)
100. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri®*
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf (data dostępu 07.09.2015)
101. Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Minutes of the meeting on 22-25 June 2015*, 1-35
102. Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Minutes of meeting held on 18-21 May 2015*, 1-49
103. Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Minutes of meeting held on 23-26 March 2015*, 1-35
104. Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Minutes of the meeting on 22-25 June 2015*, 1-54
105. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information, Gilenya® (fingolimod) capsules*, 2015, 1-24
106. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information, Tysabri® (natalizumab) injection, for intravenous use*, 2015, 1-34

-
107. Food and Drug Administration, *Important drug warning Tysabri® (natalizumab)*, 2006, 1-3
 108. Food and Drug Administration, *Patient Safety News: Show #52*, 2006, 1-7
 109. Food and Drug Administration, *Patient Safety News: Show #75*, 2008, 1-7
 110. Novartis, *Periodic Safety Update Report for fingolimod (Gilenya)*, No 7, 2014, 1-1159
 111. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 1-4 December 2014*, 2015, 1-66
 112. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 8-11 September 2014*, 2014, 1-102
 113. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 09-12 March 2015*, 1-89
 114. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 04 - 07 May 2015*, 1-54
 115. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 09-12 March 2015*, 1-89
 116. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 04 - 07 May 2015*, 1-83
 117. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Zalecenia PRAC dotyczące przesłanek do aktualizacji informacji o produkcie. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 4–7 maja 2015 r.*
 118. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Zalecenia PRAC dotyczące przesłanek do aktualizacji informacji o produkcie. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 4–7 maja 2015 r.*
 119. Schwab N., Schneider-Hohendorf T., Wiendl H., *Therapeutic uses of anti- α 4-integrin (anti-VLA-4) antibodies in multiple sclerosis*, *Int Immunol.* 2015 Jan;27(1):47-53.
 120. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia: zespół fagocytarny zgłoszony u pacjentów leczonych fingolimodem (Gilenya®)*, 2013, 1-3
 121. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący wzmożonego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas rozpoczęcia produktem leczniczym Gilenya® (fingolimod) u pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego*, 2012, 1-2
 122. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Zaktualizowana informacja do fachowych pracowników ochrony zdrowia,*
-

dotycząca monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas rozpoczęcia produktem leczniczym Gilenya® (fingolimod), 2012, 1-3

123. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, zawierających szczegółowe wskazówki dotyczące sytuacji, w których w trakcie leczenia produktem leczniczym Gilenya® należy powtórzyć procedurę monitorowania czynności układu krążenia, identyczną jak po podaniu pierwszej dawki leku, 2012, 1-6*
124. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *List do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktu leczniczego Tysabri® (natalizumab), 2008, 1-3*
125. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Komunikat do pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku natalizumabu (Tysabri®) z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML), 2008,1-4*
126. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia w związku z pierwszym zgłoszonym przypadkiem PML, 2015, 103*

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (I etap):

127. Aktas O., Ingwersen J., Kieseier B. i in., *Oral fingolimod in multiple sclerosis: therapeutic modulation of the sphingosine-1-phosphate system*, *Nervenarzt.* 2011, Feb;82(2):215-25
128. Brunetti L., Wagner M.L., Maroney M., Ryan M., *Teriflunomide for the treatment of relapsing multiple sclerosis: A review of clinical data*, *Annals of Pharmacotherapy* 2013, 47 (9): 1153-1160
129. Castro-Borrero W., Graves D., Frohman T.C. i in., *Current and emerging therapies in multiple sclerosis: A systematic review*, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2012, 5 (4):205-220
130. CRD and CHE Technology Assessment Group, *Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis*, *Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics* 2011, 1-128
131. Del Santo F., Maratea D., Fadda V., i in., *Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: Summarising current information by network meta-analysis*, *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012, 68 (4):441-448

-
132. Filippini G., Del Giovane C., Vacchi L., i in., *Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, 6:1-137
133. Freedman M.S., *Treatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon-beta therapy*, European Journal of Neurology 2014, 21 (3):377-e20
134. Hadjigeorgiou G.M., 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*, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2013, 38 (6): 433-439
135. He D., Guo R., Zhang F. i in., *Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, 12:1-27
136. He D., Han K., Gao X. i in., *Laquinimod for multiple sclerosis*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, 8:1-26
137. He D., Xu Z., Dong S. i in., *Teriflunomide for multiple sclerosis*, Cochrane database of systematic reviews 2012, 12 (pp CD009882):1-34
138. Hutchinson M., Fox R.J., 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*, Current Medical Research and Opinion 2014, 30 (4):613-627
139. Lugaresi A., di Iorio M., Travaglini D. i in., *Risk-benefit considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*, Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013, 9:893-914
140. Menzin J. Caon C. Nichols C. i in., *Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis*, Journal of Managed Care Pharmacy 2013, 19 (SUPPL.1):S24-S41
141. Roskell N.S., Zimovetz E.A., Rycroft C.E. i in., *Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: A meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod*, Current Medical Research and Opinion 2012, 28 (5):767-780
142. Singer B., Ross A.P., Tobias K., *Oral fingolimod for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis*, International Journal of Clinical Practice 2011 Aug;65(8):887-95
143. Wingerchuk D.M., Carter J.L., *Multiple sclerosis: Current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies*, Mayo Clinic Proceedings 2014, 89 (2): 225-240
-

144. Zintzaras E., Doxani C., Mprotsis T., i in., *Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis*, *Clinical Therapeutics* 2012, 34 (4):857-869.e9

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (II etap):

145. Agius M., Meng X., Chin P. i in., *Fingolimod therapy in early multiple sclerosis: An efficacy analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS studies by time since first symptom*, *NS Neuroscience and Therapeutics* 2014, 20 (5): 446-451

146. Al-Hashel J., Ahmed S.F., Behbehani R., Alroughani R., *Real-world use of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a retrospective study using the national multiple sclerosis registry in Kuwait*, *CNS Drugs* 2014, 28(9):817-24

147. Allen F.L., Osei-assibey G., Arnold R., Deniz B., *Indirect Treatment Comparison (ITC) Analysis of Therapies That are Often Considered for Treatment-Experienced Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, Conference: 17th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR 2012 Washington 2012, 15 (4):A141

148. Alroughani R., Ahmed S.F., Behbehani R., Al-Hashel J., *Use of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis in Kuwait*, *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2014, 119:17-20

149. Baldi E., Guareschi A., Vitetta F. i in., *Previous treatment influences fingolimod efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from an observational study*, *Current Medical Research and Opinion* 2014, 30 (9):1849-1855

150. Barkhof F., De Jong R., Sfikas N. i in., *The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis* 2014, 20 (13):1704-1713

151. Baroncini D., Ghezzi A., Stefanin C. i in., *Natalizumab versus fingolimod in active relapsing remitting multiple sclerosis: A prospective observational study of 197 patients*, Conference: 2014 Joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ACTRIMS - European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS Meeting Boston, MA United States 2014, 20 (1 SUPPL. 1):191-192

152. Bergvall N., Lahoz R., Agashivala N. i in., *Persistence and adherence of fingolimod compared with other disease modifying therapies for the treatment of multiple sclerosis: A retrospective US claims database analysis*, Conference: 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS, 18th Annual

-
- Conference of Rehabilitation in MS, RIMS Copenhagen Denmark 2013, 19 (11 SUPPL. 1): 520-521
153. Bergvall N., Lahoz R., Reynolds T., Korn J.R., *Healthcare resource use and relapses with fingolimod versus natalizumab for treating multiple sclerosis: A retrospective US claims database analysis*, Current Medical Research and Opinion 2014, 30 (8):1461-1471
154. Bergvall N., Petrilla A.A., Karkare S.U. i in., *Persistence with and adherence to fingolimod compared with other disease-modifying therapies for the treatment of multiple sclerosis: A retrospective US claims database analysis*, Journal of Medical Economics 2014, 17 (10): 696-707
155. Bergvall N., Sfikas N., Chin P. i in., *Efficacy of fingolimod in pre-treated patients with disease activity: Pooled analyses of FREEDOMS and FREEDOMS II*, Neurology. Conference: 66th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN Philadelphia 2014, 82 (10 SUPPL. 1):173
156. Bergvall N., Tomic D., Sfikas N., Kappos L. i in., *Impact of fingolimod on achieving no evidence of disease activity in pre-treated patients with high disease activity in FREEDOMS and FREEDOMS II*, Conference: Joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ACTRIMS - European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS Meeting Boston, MA United States 2014, 20 (1 SUPPL. 1): 117-118
157. Bianco A., Patanella A.K., Nociti V. i in., *Second-Line Therapy with Fingolimod for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Clinical Practice: The Effect of Previous Exposure to Natalizumab*, European Neurology 2014, Nov 7;73(1-2):57-65
158. Braune S., Lang M., Bergmann A., *Second line use of Fingolimod is as effective as Natalizumab in a German out-patient RRMS-cohort*, Journal of Neurology 2013, 260 (12): 2981-2985
159. Calabresi P.A., Radue E.-W., Goodin D. i in., *Corrections to Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet Neurology 2014, 13 (6): 536
160. Calabresi P.A., Radue E.-W., Goodin D. i in., *Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet Neurology 2014, 13 (6): 545-556
-

-
161. Carruthers R.L., Rotstein D.L., Healy B.C. i in., *An observational comparison of natalizumab vs. fingolimod using JCV serology to determine therapy*, Multiple Sclerosis 2014, Sep;20(10):1381-90
162. Cascione M., Wynn D., Barbato L.M. i in., *Randomized, open-label study to evaluate patient-reported outcomes with fingolimod after changing from prior disease-modifying therapy for relapsing multiple sclerosis: EPOC study rationale and design*, Journal of Medical Economics 2013, 16 (7):859-865
163. Chinea Martinez A.R., Correale J., Coyle P.K. i in., *Efficacy and safety of fingolimod in Hispanic patients with multiple sclerosis: pooled clinical trial analyses*, Advances in Therapy 2014, Oct;31(10):1072-81
164. Cohen J.A., Barkhof F., Comi G. i in., *Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS*, Journal of Neurology 2013, 260 (8): 2023-2032
165. Cohen J.A., Barkhof F., Comi G. i in., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*, New England Journal of Medicine 2010, 362 (5):402-415
166. Cohen M., Maillart E., Tourbah A. i in., *Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: A French prospective study*, JAMA Neurology 2014, 71 (4): 436-441
167. Comi G., O'Connor P., Montalban X. i in., *Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results*, Multiple Sclerosis 2010, 16 (2):197-207
168. Dimarco J.P., O'Connor P., Cohen J.A., i in., *First-dose effects of fingolimod: Pooled safety data from three phase 3 studies*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2014, VL: 3 NO: 5 PG: 629-38
169. Fox E., Edwards K., Burch G. i in., *Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2014, 3 (5):607-619
170. Fragoso Y.D., Arruda C.C., Arruda W.O. i in., *The real-life experience with cardiovascular complications in the first dose of fingolimod for multiple sclerosis*, Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2014, 72 (9):712-714
171. Friedrich F.W., Eschenhagen T., *Fingolimod - A new immunomodulator*, Deutsche Medizinische Wochenschrift 2009, 134 (42): 2127-2131
172. Frisell T., Jonsson L., Nordin N. i in., *Comparative analysis of drop-out rates during the first year of fingolimod versus natalizumab treatment in the Swedish IMSE registry*, Conference: Joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ACTRIMS - European Committee for Treatment and Research in Multiple SclerosisECTRIMS Meeting Boston, MA United States 2014, 20 (1 SUPPL. 1): 207
-

-
173. Gajofatto A., Bianchi M.R., Deotto L., Benedetti M.D., *Are natalizumab and fingolimod analogous second-line options for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis? A clinical practice observational study*, *European Neurology* 2014, 72: 173-180
174. Gold R., Comi G., Palace J. i in., *Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: A phase 3b, open-label study*, *Journal of Neurology* 2014, 261 (2): 267-276
175. Gold R., Comi G., Palace J. i in., *Erratum: Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: A phase 3b, open-label study*, *Journal of Neurology* 2014, 261 (4): 850
176. Goodin D., Jeffery D., Kappos L. i in., *Fingolimod reduces annualized relapse rate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: FREEDOMS II study subgroup analysis*, Conference: 65th American Academy of Neurology Annual Meeting San Diego, CA United States 2013, 80 (1 Meeting Abstracts), P07:102
177. Guger M., Enzinger C., Leutmezer F. i in., *Real life use of natalizumab and fingolimod in Austria: Benefit-risk data from the Austrian Multiple Sclerosis Treatment Registry*, Conference: Joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ACTRIMS - European Committee for Treatment and Research in Multiple SclerosisECTRIMS Meeting Boston, MA United States 2014, 20 (1 SUPPL. 1): 198
178. Hanson K.A., Agashivala N., Stringer S.M. i in., *A cross-sectional survey of patient satisfaction and subjective experiences of treatment with fingolimod*, *Patient Preference and Adherence* 2013, 7: 309-318
179. Hanson K.A., Agashivala N., Wyrwich K.W. i in., *Treatment selection and experience in multiple sclerosis: Survey of neurologists*, *Patient Preference and Adherence* 2014, 8: 415-422
180. Havla J., Tackenberg B., Hellwig K. i in., *Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis*, *Journal of Neurology* 2013, 260 (5): 1382-1387
181. Hersh C.M., Hara-Cleaver C., Rudick R.A. i in., *Experience with fingolimod in clinical practice*, *International Journal of Neuroscience* 2014, 1-8
182. Hoepner R., Havla J., Eienbroker C. i in., *Predictors for multiple sclerosis relapses after switching from natalizumab to fingolimod*, *Multiple Sclerosis* 2014, 20 (13):1714-1720
183. Hughes B., Cascione M., Freedman M.S. i in., *First-dose effects of fingolimod after switching from injectable therapies in the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014, 3 (5): 620-628
-

-
184. Izquierdo G., O'Connor P., Montalban X. i in., *Five-year results from a phase 2 study of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis* 2014, 20 (7): 877-881
185. Jain N., Bhatti M.T., *Fingolimod-associated macular edema: Incidence, detection, and management*, *Neurology* 2012, 78 (9):672-680
186. Jokubaitis V.G., Li V., Kalincik T. i in., *Fingolimod after natalizumab and the risk of short-term relapse*, *Neurology* 2014, 82 (14):1204-1211
187. Juszczak M., Gierach P., Glabinski A. *Fingolimod in treatment of multiple sclerosis*, *Aktualności Neurologiczne* 2010, 10 (3):145-151
188. Kalincik T., Horakova D., Spelman T. i in., *Switch to natalizumab vs fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Annals of Neurology* 2014, 1-37
189. Kappos L., Antel J., Comi G. i in., *Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis*, *New England Journal of Medicine* 2006, 355 (11): 1124-1140
190. Kappos L., Radue E.W., Connor P. i in., *Switching therapy to fingolimod improves clinical and MRI outcomes: Subgroup analysis from the fingolimod phase III FREEDOMS extension (up to four years) study*, Conference: 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS, 18th Annual Conference of Rehabilitation in MS, RIMS Copenhagen Denmark 2013, 19 (11 SUPPL. 1): 267
191. Khatri B., Barkhof F., Comi G. i in., *Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised extension of the TRANSFORMS study*, *The Lancet Neurology* 2011, 10 (6): 520-529
192. Khatri B.O., Pelletier J., Kappos L. i in., *Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon beta-1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS)*, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014, 3 (3): 355-363
193. Kira J.-I., Itoyama Y., Kikuchi S. i in., *Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months: Results of a phase 2 observational extension*, *BMC Neurology* 2014,14 (1), Article Number: 21:1-11
194. Laroni A., Brogi D., Morra V.B. i in., *Safety of the first dose of fingolimod for multiple sclerosis: Results of an open-label clinical trial*, *BMC Neurology* 2014, 14 (1): Article Number: 65:1-9
195. Maciejek Z., Wojcik-Draczkowska H., Wawrzyniak S., Niezgodzinska-Maciejek A., *Evaluation of efficacy, safety and tolerability of fingolimod in patients with the relapsing*
-

-
- form of multiple sclerosis - 12-month observation. A preliminary report, Neurologia I Neurochirurgia Polska 2013, 47 (2): 145-151*
196. Meng X., Chin P.S., Hashmonay R. i in., *Effect of switching from intramuscular interferon β -1a to oral fingolimod on time to relapse in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis enrolled in a 1-year extension of TRANSFORMS*, Contemporary Clinical Trials 2014, S1551-7144
197. Montalban X., Comi G., OConnor P. i in., *Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: Impact on health-related quality of life in a phase II study*, Multiple Sclerosis 2011, 17 (11):1341-1350
198. Nixon R., Bergvall N., Tomic D. i in., *No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, Advances in Therapy 2014, 31 (11): 1134-1154
199. Nolan R., Gelfand J.M., Green A.J., *Fingolimod treatment in multiple sclerosis leads to increased macular volume*, Neurology 2013, 80 (2):139-144
200. O'Connor P., Comi G., Montalban X. i in., *Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: Two-year results of a phase II extension study*. Neurology 2009, 72 (1): 73-79
201. Ontaneda D., Hara-Cleaver C., Rudick R.A. i in., *Early tolerability and safety of fingolimod in clinical practice*, Journal of the Neurological Sciences 2012, 323 (1-2): 167-172
202. Pozzilli C., Prosperini L., Borriello G. i in., *Treating multiple sclerosis with fingolimod or intramuscular interferon*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2010, 11 (11): 1957-1960
203. Regal A.R., Midaglia L., Costa Arpin E. i in., *Efficacy and safety of Fingolimod in clinical practice*, Conference: Joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ACTRIMS – European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS Meeting Boston, MA United States 2014, 20 (1 SUPPL. 1): 211
204. Rinaldi F., Seppi D. i in., *Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: Clinical and magnetic resonance imaging findings*, Multiple Sclerosis 2012, 18 (11):1640-1643
205. Saida T., Kikuchi S., Itoyama Y. i in., *A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2012, 18 (9):1269-1277
206. Sangalli F., Muiola L., Ferre L. i in., *Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2014, 3 (4): 520-526
-

207. Schurmann P., Basra S., Awar O.G. i in., *Abnormal rhythms in patients without known cardiac disease after a first dose of fingolimod*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2014, 3 (3):408-412
208. Totaro R., Costantino G., Fantozzi R. i in., *Efficacy of fingolimod treatment in multiple sclerosis patients: A multicentre experience in clinical practice in Italy*, Conference: 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS, 18th Annual Conference of Rehabilitation in MS, RIMS Copenhagen Denmark 2013, 19 (11 SUPPL. 1): 479-480
209. Totaro R., Costantino G., Fantozzi R. i in., *Efficacy of second-line treatments in multiple sclerosis patients: A multicenter experience in clinical practice*, Conference: Joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ACTRIMS - European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS Meeting Boston, MA United States 2014, 20 (1 SUPPL. 1): 211
210. Von Rosenstiel P., Hohlfeld R., Calabresi P. i in., *Clinical outcomes in subgroups of patients treated with fingolimod (FTY720) or placebo: 24-month results from FREEDOMS*, Conference: 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS, 15th Annual Conference of Rehabilitation in MS, RIMS Gothenburg Sweden 2010, 16 (10 SUPPL. 1): S143
211. Wings K.M., Werner J.S., Harvey D.J. i in., *Baseline retinal nerve fiber layer thickness and macular volume quantified by OCT in the north American phase 3 fingolimod trial for relapsing-remitting multiple sclerosis*, Journal of Neuro-Ophthalmology 2013, 33 (4): 341-348

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (III etap):

212. Balcer L.J., Galetta S.L., Calabresi P.A. i in., *Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis*, Neurology 2007, 68 (16):1299-1304
213. Balcer L.J., Galetta S.L., Polman C.H. i in., *Low-contrast acuity measures visual improvement in phase 3 trial of natalizumab in relapsing MS*, Journal of the Neurological Sciences 2012, 318 (1-2): 119-124
214. Bates D., Bartholomé E., *Treatment effect of natalizumab on relapse outcomes in multiple sclerosis patients despite ongoing MRI activity*, Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2012, VL: 83 NO: 1 PG: 55-60

-
215. Cadavid D., Jurgensen S., Lee S., *Impact of natalizumab on ambulatory improvement in secondary progressive and disabled relapsing-remitting multiple sclerosis*, PloS one 2013, VL: 8 NO: 1 PG: e53297
216. Calabresi P.A., Giovannoni G., Confavreux C. i in., *The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: Results from AFFIRM and SENTINEL*, Neurology 2007, 69 (14) : 1391-1403
217. Cree B., De Seze J., Fox R. i in., *Natalizumab effects during a 6-month dose interruption: Relationship of pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD), and MRI measurements*, Conference: 65th American Academy of Neurology Annual Meeting San Diego, CA United States 2013, 80 (1 MeetingAbstracts):1-2
218. Cree B.A., Stuart W.H., Tornatore C.S. i in., *Efficacy of natalizumab therapy in patients of African descent with relapsing multiple sclerosis: analysis of AFFIRM and SENTINEL data*, Archives of neurology 2011, VL: 68 NO: 4 PG: 464-8
219. Csepany T., Sikula J., Jakab G. i in., *Hungarian long-term experience of natalizumab in multiple sclerosis patients from clinical trials*, Conference: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Dusseldorf Germany 2009, 15 (9 Suppl. S): S232
220. Dong Q., Rudick R.A., Paes D. i in., *Natalizumab decreases progression of disability in RRMS patients as measured by the composite EDSS Plus in AFFIRM*, Conference: Joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ACTRIMS - European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS Meeting Boston, MA United States 2014, 20 (1 SUPPL. 1):118
221. Goodman A., Kappos L., Lublin F. i in., *Disability progression in multiple sclerosis patients treated with natalizumab in the long-term strata study*, Conference: 66th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN 2014 Philadelphia, PA United States 2014, 82 (10 SUPPL. 1),P3:163
222. Goodman A., O'Connor P., Polman C. i in., *Updated safety and efficacy of natalizumab in the ongoing STRATA study*, Conference: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam Netherlands 2011, 17 (10 SUPPL. 1):S444-S445
223. Jalosinski M., Jatczak I., Glabinski A., *Natalizumab: A new way of multiple sclerosis therapy*, Aktualności Neurologiczne 2007, 7 (3): 195-201
224. Kappos L., Radue E.-W., Comi G. i in., *Disease control and safety in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) patients switching from natalizumab to fingolimod: A 32-week, rater-and patient-blind, randomized, parallel-group study (TOFINGO)*, Conference: 29th
-

-
- Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS, 18th Annual Conference of Rehabilitation in MS, RIMS Copenhagen Denmark 2013, 19 (11 SUPPL. 1): 50-51
225. Kappos L., Rudick R., Polman C.H. i in., Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course, regardless of baseline disease activity, Conference: 20th Meeting of the European Neurological Society Berlin Germany 2010, 257: S22-S23
226. Kieseier B.C., Putzki N., Bates D. i in., The effect of natalizumab therapy on quality of life outcomes in multiple sclerosis patients with non-highly active disease, Conference: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Dusseldorf Germany 2009, 15 (9 Suppl. S): S246
227. Munschauer F., Giovannoni G., O'Connor P.W. i in., *Effects of natalizumab treatment on sustained improvement in physical disability and quality of life in patients with relapsing multiple sclerosis*, Conference: 19th World Congress of Neurology Bangkok Thailand 2009, 285: S109
228. Munschauer F., Giovannoni G., O'Connor P.W. i in., *Natalizumab improves disability on the multiple sclerosis functional composite in a randomised, double-blind, placebo-controlled study of patients with relapsing multiple sclerosis*, Conference: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Dusseldorf Germany 2009, 15 (9 Suppl. S): S124-S125
229. O'Connor P.W., Goodman A.D., Kappos L. i in., *Updated efficacy and safety of natalizumab in patients who participated in the STRATA study*, Conference: 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS, 15th Annual Conference of Rehabilitation in MS, RIMS Gothenburg Sweden 2010, 16 (10 SUPPL. 1): S162
230. O'Connor P.W., Polman C.H., Goodman A.D. i in., *Efficacy and safety of natalizumab in the STRATA study*, Conference: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Dusseldorf Germany 2009, 15 (9 Suppl. S): S241
231. Polman C., Havrdova E., Confavreux C., Rudick R., *Relationship between timed 25-foot walk walking speed and health-related quality of life in AFFIRM and SENTINEL*, Conference: 64th American Academy of Neurology Annual Meeting New Orleans, LA United States 2012, 78 (1 Meeting Abstract):1
232. Rudick R., Goodman A., Kappos L. i in., *Six-year natalizumab safety and efficacy data from the STRATA study*, Conference: 29th Congress of the European Committee for
-

-
- Treatment and Research in Multiple Sclerosis, ECTRIMS, 18th Annual Conference of Rehabilitation in MS, RIMS Copenhagen Denmark 2013, 19 (11 SUPPL. 1): 250-251
233. Rudick R., Kappos L., Polman C. i in., Long-term outcomes in natalizumab-treated patients who were free of disease activity over the 2-year *AFFIRM* study, Conference: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam Netherlands 2011, 17 (10 SUPPL. 1): S219-S220
234. Rudick R.A., Miller D., Hass S. i in., *Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab*, Annals of neurology 2007, VL: 62 NO: 4 PG: 335-46
235. Rudick R.A., Shang S., Dong Q. i in., *Quantifying the effect of natalizumab on the total disability burden of MS patients in AFFIRM using an exploratory area under the curve analysis*, Conference: Joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ACTRIMS - European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS Meeting Boston, MA United States 2014, 20 (1 SUPPL. 1): 100
236. Selmaj K., Czlonkowska A., Drozdowski W. i in., *Efficacy and safety of natalizumab re-dosing and treatment in patients from Poland*, Conference: 21st Meeting of the European Neurological Society Lisbon Portugal 2011, 258: S256-S257
237. Sheremata W.A., Vollmer T.L., Stone L.A. i in., *A placebo-controlled, safety, tolerability, dose escalation, PK study of various doses of intravenous antegren in patients with multiple sclerosis (MS)*, Neurology 1998, VL: 50 NO: 4 Suppl 4 PG: A63
238. Tenser R.B., Jeffery D.R., Meyer M.A. i in., *Natalizumab for relapsing multiple sclerosis*, New England Journal of Medicine 2006, VL: 354 NO: 22 PG: 2387-9
239. Vellinga M.M., Castelijns J.A., Barkhof F i in., *Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients*, Neurology 2008, VL: 70 NO: 13 Pt 2 PG: 1150-1
240. Weinstock-Guttman B., Galetta S.L., Giovannoni G. i in., *Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS*, Journal of neurology 2012, VL: 259 NO: 5 PG: 898-905
-