



IGNORANTIA NOCET

Gilenya<sup>®</sup> (fingolimod) w leczeniu chorych na  
ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego  
o wysokiej aktywności  
(w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)

Analiza kliniczna  
Wersja 1.0

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

Przygotowano dla:  
Novartis Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 27 marca 2017 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy dla populacji SOT RRMS;</li> <li>⊗ Opracowanie protokołu analizy i strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i selekcja badań;</li> <li>⊗ Ocena jakości badań i ich charakterystyka;</li> <li>⊗ Ocena jakości informacji z przeglądu systematycznego;</li> <li>⊗ Analiza statystyczna;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i wniosków końcowych.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy dla populacji RES RRMS;</li> <li>⊗ Opracowanie protokołu analizy i strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i selekcja badań;</li> <li>⊗ Ocena jakości badań i ich charakterystyka;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Ocena stosunku korzyści do ryzyka i opracowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i wniosków końcowych</li> <li>⊗ Dyskusja.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i selekcja badań;</li> <li>⊗ Ocena jakości badań i ich charakterystyka;</li> <li>⊗ Ocena homogeniczności badań;</li> <li>⊗ Opracowanie punktów końcowych.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i selekcja badań.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i selekcja badań.</li> </ul>

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

### Spis treści 3

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>24</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>24</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>26</b>
3.1. Źródła danych .....	26
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	27
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne .....	28
3.3.1. Strategia wyszukiwania .....	28
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	29
3.3.3. Badania włączone .....	30
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	33
3.4.1. Strategia wyszukiwania .....	33
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	34
3.4.3. Badania włączone .....	40
3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatorów.....	48
3.5.1. Strategia wyszukiwania .....	49
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	50
3.5.3. Badania włączone .....	54

---

---

3.6. Ocena jakości badań.....	58
3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych 58	
3.8. Włączone badania pierwotne .....	60
3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	60
3.8.2. Punkty końcowe .....	79
3.8.3. Ocena w skali GRADE .....	100
3.8.4. Ocena homogeniczności .....	102
3.8.5. Ekstrakcja danych .....	116
3.8.6. Ocena jakości informacji .....	116
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	125
3.10. Wyniki analizy skuteczności – populacja SOT RRMS .....	129
3.10.1. FIN vs BSC .....	129
3.10.2. FIN 24 mies. vs FIN >24 mies. ....	156
3.10.3. FIN ≥60 mies. vs GA i IFN beta-1b ≥60 mies.....	165
3.11. Wyniki analizy skuteczności – populacja RES RRMS .....	171
3.11.1. FIN vs IFN beta – porównanie bezpośrednie.....	171
3.11.2. FIN vs BSC w populacji RES RRMS – porównanie bezpośrednie .....	180
3.11.3. FIN vs NAT w populacji RES RRMS – porównanie bezpośrednie (badanie obserwacyjne) .....	189
3.11.4. FIN vs NAT w populacji RES RRMS – porównanie pośrednie.....	195
3.12. Podsumowanie wyników skuteczności .....	206

---

---

3.12.1. Populacja SOT RRMS.....	206
3.12.1. Populacja RES RRMS.....	208
3.13. Wyniki analizy bezpieczeństwa – populacja SOT RRMS.....	210
3.13.1. FIN vs BSC .....	210
3.13.2. FIN 24 mies. vs FIN >24 mies. ....	251
3.14. Wyniki analizy bezpieczeństwa – populacja RES RRMS.....	271
3.14.1. FIN vs IFN beta-1a i.m. w populacji RRMS – I linia leczenia .....	271
3.14.2. FIN vs BSC w populacji RRMS – I linia leczenia .....	276
3.15. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....	283
3.15.1. Populacja SOT RRMS.....	283
3.15.2. Populacja RES RRMS.....	285
3.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....	286
3.17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	288
3.17.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	288
3.17.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA .....	304
3.17.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez URPLW MiPB.....	309
3.17.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC .....	311
3.17.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	312
3.18. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa FIN vs NAT w populacji RES RRMS ...	314
<b>4. Ograniczenia.....</b>	<b>324</b>

---

---

<b>5. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>328</b>
5.1. SOT RRMS .....	328
5.2. RES RRMS .....	333
5.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	337
5.4. Wnioski końcowe .....	338
<b>6. Dyskusja .....</b>	<b>338</b>
<b>7. Kierunki dalszych analiz .....</b>	<b>344</b>
7.1. Analiza ekonomiczna .....	344
7.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	345
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>346</b>
8.1. Analiza dodatkowa – porównanie FIN vs NAT w populacji SOT RRMS .....	346
8.1.1. Skuteczność .....	349
8.1.2. Profil bezpieczeństwa .....	351
8.1.3. Podsumowanie .....	355
8.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	356
8.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	361
8.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych .....	364
8.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	365
8.6. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR) .....	380
8.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	389
8.7.1. II etap .....	389

---

---

8.7.2. III etap.....	410
8.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	425
8.8.1. I etap.....	425
8.8.2. II etap.....	426
8.8.3. III etap.....	437
8.9. Skale oceny jakości badań.....	451
8.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	459
8.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	461
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>463</b>
<b>10. Spis rysunków .....</b>	<b>476</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>477</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> – Amerykańska Akademia Neurologiczna
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ALAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczna częstość rzutów
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
BCC	ang. <i>basal cell carcinoma</i> – rak podstawnokomórkowy skóry
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> – Skala Depresji Becka
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDMS	ang. <i>Clinically Definite Multiple Sclerosis</i> – jawna klinicznie postać stwardnienia rozсіяnego
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań pierwotnych z grupą kontrolną w ramach <i>The Cochrane Library</i>
CGI	ang. <i>Clinical Global Impressions Scale</i> – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIS	ang. <i>clinically isolated syndrome</i> – odosobniony zespół objawów neurologicznych
CNS	ang. <i>central nervous system</i> – ośrodkowy układ nerwowy
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DLCO	ang. <i>diffusion capacity for carbon monoxide</i> – zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla
DMT	ang. <i>disease modifying therapy</i> – terapia modyfikująca przebieg choroby
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions</i> – Kwestionariusz Oceny Jakości Życia EuroQoL-5D



Skrót	Rozwinięcie
FD	fumaran dimetylu
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV <sub>1</sub>	ang. <i>forced expiratory volume</i> – pierwszosekundowa natężona objętość wydechowa
FIN	fingolimod
FS	ang. <i>functional systems</i> – skala funkcjonalności układów czynnościowych
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GA	ang. <i>glatiramer acetate</i> – octan glatirameru
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
Gd	gadolin
GGN	górną granicę normy
GGT	gamma-glutamylotransferaza
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAQUAMS	ang. <i>Hamburg Quality of Life Questionnaire Multiple Sclerosis</i> – kwestionariusz jakości życia w stwardnieniu rozсіяnym opracowany w Hamburgu
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HTLV-1	ang. <i>human T-lymphotropic virus 1</i> – ludzki wirus T-limfotropowy 1
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
i.m.	łac. <i>intramusculare</i> – domięśniowo
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	interferon
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JCV	ang. <i>John Cunningham virus</i> – wirus Johna Cunninghama
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina niskiej gęstości
LHH	ang. <i>Likelihood to be Helped or Harmed</i> – prawdopodobieństwo wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego przy poddaniu populacji chorych określonej interwencji w określonym czasie
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
mFIS	ang. <i>Modified Fatigue Impact Scale</i> – Zmodyfikowana Skala Wpływu Zmęczenia

Skrót	Rozwinięcie
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
mm Hg	milimetry słupa rtęci
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MS	ang. <i>multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozsiane
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> – złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozlanym
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAT	natalizumab
NEDA-3	ang. <i>no evidence of disease activity 3</i> – brak aktywności choroby oceniany za pomocą 3 miar
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
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
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PASAT	ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> – czas rytmicznego dodawania bodźców słuchowych
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PegIFN	peginterferon
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
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
PPMS	ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> – postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozlanego
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Skrót	Rozwinięcie
PRES	ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
PRMS	ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i> – postępująco-nawracająca postać stwardnienia rozlanego
PRIMUS	ang. <i>patient-reported indicies for multiple sclerosis</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w stwardnieniu rozlanym
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RES RRMS	ang. <i>rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – populacja chorych z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – postać ustępująco-nawracającą stwardnienia rozlanego
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SIENA	ang. <i>structural image evaluation using normalization of atrophy</i> – w pełni zautomatyzowany system oceny zmiany objętości mózgu na podstawie obrazowania
SNRI	ang. <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitor</i> – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
SOT RRMS	ang. <i>suboptimal therapy group relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – populacja chorych z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego mimo stosowania interferonu beta-1a (w tym pegylowanego), interferonu beta-1b, fumaranu dimetylu lub octanu glatirameru
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – postać wtórnie postępująca stwardnienia rozlanego
SSRI	ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
VZV	łac. <i>varicella zoster virus</i> – wirus ospy wietrznej
WBC	ang. <i>white blood cells</i> – wskaźnik liczby białych krwinek

---

## Streszczenie

### CEL

Celem analizy klinicznej jest przedstawienie porównania skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Gilenya® (FIN, fingolimod) stosowanego w leczeniu stwardnienia rozlanego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami *Cochrane*.

### WYNIKI

Do analizy włączono 19 opracowań wtórnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym, w których oceniano fingolimod u chorych z rozpoznaniem ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozlanego (RRMS). Uznano jednak, że zasadnym jest odszukanie badań pierwotnych, ponieważ na podstawie włączonych przeglądów nie było możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa interwencji badanej względem wybranych komparatorów w obu populacjach docelowych (SOT RRMS<sup>1</sup> i RES RRMS<sup>2</sup>).

Wybranymi komparatorami dla opiniowanej technologii medycznej są:

- ⊕ w populacji **SOT RRMS**:
  - ⊕ leczenie z wykorzystaniem leków stosowanych w ramach *Programu lekowego B.29*: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru;

---

<sup>1</sup> Chorzy z rozpoznaniem RRMS z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg – populacja SOT RRMS (ang. *suboptimal therapy group RRMS*) – zgodnie z ChPL Gilenya®

<sup>2</sup> Chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozlanego (RES RRMS, ang. *rapidly evolving severe RRMS*) – zgodnie z ChPL Gilenya®

---

Dodatkowo, uzasadnienie znajduje przedstawienie porównania z BSC (powszechnie stosowana terapia paliatywna), zasadnym jest też wykazanie czy skuteczność i bezpieczeństwo FIN zmieniają się przy długoterminowym stosowaniu (porównanie fingolimodu stosowanego krótkoterminowo ze stosowaniem długoterminowym), a dodatkowo analizy można uzupełnić porównaniem względem NAT, ponieważ prawdopodobnie będzie on stanowił alternatywę dla FIN w przyszłości.

⊗ w populacji **RES RRMS**:

- ⊗ leczenie z wykorzystaniem leków stosowanych w ramach *Programu lekowego B.29*: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru;
- ⊗ natalizumab – **wyłącznie chorzy JCV- (maksymalny okres obserwacji – 5 lat)**.

Dodatkowo, uzasadnienie znajduje przedstawienie porównania z BSC, czyli terapią stosowaną jedynie paliatywnie.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych do analizy klinicznej dla populacji **SOT RRMS** włączono:

- ⊗ badania oceniające stosowanie FIN względem placebo (PLC) w czasie 24 miesięcy:
  - ⊗ badanie *FREEDOMS* (publikacje: *Kappos 2010*, *EMA 2011*, *Devonshire 2012*, *Radue 2012*, *Kappos 2014* i *Kremenchutzky 2014* i *EMA 2015*);
  - ⊗ badanie *FREEDOMS II* (publikacja *Calabresi 2014*);
- ⊗ badania przedstawiające długoterminowe działanie fingolimodu:
  - ⊗ przedłużenie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kappos 2015*) – okres obserwacji: 48 miesięcy;
  - ⊗ przedłużenie badania *TRANSFORMS* (publikacja *Cohen 2016*) – okres obserwacji: 54 miesiące;
  - ⊗ badanie *LONGTERMS* (publikacja *Montalban 2015*) – okres obserwacji >84 miesięcy;
  - ⊗ badanie *Kappos 2014* – okres obserwacji >84 miesięcy.

Do analizy klinicznej włączono następnie badania mające na celu porównanie skuteczności FIN stosowanego przez co najmniej 60 miesięcy z pozostałymi komparatorami stosowanymi również przez co najmniej 60 miesięcy:

- ⊗ badania dla octanu glatirameru (GA, ang. *glatiramer acetate*):
  - ⊗ retrospektywne badania kohortowe: *XPERIENCIA-5* (publikacja *Arnal-Garcia 2014*) – wyniki dla 62 miesięcy oraz *Izquierdo 2015* – wyniki dla 84 miesięcy;
  - ⊗ prospektywne badanie obserwacyjne *Sindic 2005* – wyniki dla 69 miesięcy;
  - ⊗ jednoramienne przedłużenie badania randomizowanego: badania *Johnson 2003 / Ford 2006* – wyniki dla 72 miesięcy oraz 84 miesięcy;
- ⊗ badanie dla interferonu beta-1b (IFN beta-1b) – prospektywne badanie obserwacyjne *Rio 2005* – wyniki dla 60 miesięcy.

Analizy uzupełniono o porównanie długookresowego działania FIN względem NAT, ponieważ NAT prawdopodobnie w przyszłości będzie stanowił alternatywę dla FIN – zgodnie z rekomendacją Prezesa AOTMiT opisaną w *Analizie problemu decyzyjnego*. Obecnie jednak NAT nie stanowi komparatora dla FIN w tej populacji, dlatego wyniki niniejszej analizy przedstawiono w załączniku.

Z kolei w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych do analizy klinicznej dla populacji **RES RRMS** włączono:

- ⊗ badania randomizowane:
  - ⊗ badanie *FREEDOMS* (publikacje: *Kappos 2010, Devonshire 2012, Radue 2012, Kremenchutzky 2014, EMA 2011*, a także materiały konferencyjne *Radue 2012a i Havrdova 2011* oraz *Materiały od Zamawiającego*) – porównujące FIN względem PLC w 24-miesięcznym okresie obserwacji;
  - ⊗ badanie *TRANSFORMS* (publikacje: *Cohen 2010, Cohen 2013* oraz *Khatri 2014*) – porównujące FIN względem IFN beta-1a i.m. w 12-miesięcznym okresie obserwacji;
- ⊗ badanie obserwacyjne, retrospektywne *Prosperini 2016*, bezpośrednio porównujące fingolimod z natalizumabem (NAT) oraz z interferonem beta (IFN beta-1a oraz IFN beta-1b analizowane łącznie) w 24-miesięcznym okresie obserwacji.

Następnie, do analizy klinicznej włączono:

- ⊗ randomizowane badanie *AFFIRM* (publikacje: *Polman 2006, Hutchinson 2009* oraz *Kappos 2013*, a także *AWA 2016*) – porównujące NAT względem PLC. Badanie to wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego FIN vs NAT (wspólną referencję stanowiło BSC).

---

Analizy dla tej populacji uzupełniono o szerokie porównanie profilu bezpieczeństwa FIN względem NAT ze względu na liczne doniesienia o ryzyku PML związanym ze stosowaniem NAT.

Homogeniczność badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa została oceniona jako wysoka (porównanie *FREEDOMS* vs *FREEDOMS II*) oraz jako średnia (porównanie *FREEDOMS* vs *AFFIRM*, porównanie *LONGTERMS* vs *XPERIENCIA-5*, *Izquierdo 2015*, *Ford 2006 / Johnson 2003*, *Rio 2005* i *Sindic 2005*).

Należy zauważyć, iż ocena skuteczności leczenia w populacji RES RRMS została przeprowadzona na podstawie danych dla podgrup z włączonych badań. Ponadto, ocena profilu bezpieczeństwa dla tej populacji została zaprezentowana dla szerszej grupy chorych – tj. chorych uprzednio nieleczonych (I linia leczenia). Przedstawienie wyników dla chorych uprzednio nieleczonych, w przypadku populacji RES RRMS, zostało podyktowane tym, iż w badaniu randomizowanym wszyscy chorzy ze wspomnianą postacią stwardnienia rozlanego nie byli uprzednio leczeni.

Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*), który posłużył do oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania fingolimodu.

Ponadto, odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa fingolimodu na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (włączono 15 publikacji):

- ⊗ *Charakterystykę Produktu Leczniczego Gilenya®*;
  - ⊗ 1 publikację FDA z 2016 roku;
  - ⊗ 6 dokumentów wydanych przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (*URPLWMiPB 2015a*, *URPLWMiPB 2015b*, *URPLWMiPB 2013*, *URPLWMiPB 2012a*, *URPLWMiPB 2012b*, *URPLWMiPB 2012c*);
  - ⊗ 6 dokumentów wydanych przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (*PRAC 2015a*, *PRAC 2015b*, *PRAC 2015c*, *PRAC 2013a*, *PRAC 2013b*, *PRAC 2012*);
  - ⊗ 1 wpis w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.
-

---

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo – SOT RRMS

### FIN vs BSC

Porównanie z BSC przeprowadzono na podstawie danych z 2 badań randomizowanych (*FREEDOMS* i *FREEDOMS II*) w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące. Były to badania rejestracyjne, a ich wyniki potwierdziły wyższą skuteczność FIN nad BSC. Z uwagi na specyfikę postępującego przebiegu MS brak jest uzasadnienia stosowania BSC (placebo) w dłuższym czasie. Z tego względu brak jest badań porównujących fingolimod z BSC w okresie dłuższym niż 24 miesiące, dlatego też zdecydowano o przedstawieniu porównania z BSC na podstawie jedyńskich dostępnych badań *FREEDOMS* i *FREEDOMS II*.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej wskazują na istotną statycznie przewagę fingolimodu nad BSC w redukcji rzutów choroby w tym:

- ⊗ **zmniejszeniu rocznej częstości rzutów** (współczynnik częstości między grupami wynosił od 0,46 [95% CI: 0,37; 0,57] do 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]);
- ⊗ **wydłużeniu czasu do wystąpienia rzutu** (parametr HR: od 0,48 [95% CI: 0,39; 0,61] do 0,52 [95% CI: 0,40; 0,67]);
- ⊗ **ocenie występowania rzutów choroby, w tym w częstości występowania braku rzutu choroby** (parametr RD: od 0,18 [95% CI: 0,11; 0,25] do 0,23 [95% CI: 0,17; 0,30]).

Fingolimod skutecznie hamuje postęp choroby co potwierdzają zmiany w obrazie MRI, przy ocenie których fingolimod wykazał przewagę w:

- ⊗ **zmniejszeniu odsetka chorych bez ognisk demielinizacyjnych po wzmocnieniu Gd** (parametr RD: od 0,22 [95% CI: 0,15; 0,29] do 0,25 [95% CI: 0,19; 0,31]);
  - ⊗ **zmniejszeniu liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd** (parametr MD: od -0,90 [95% CI: -1,17; -0,63] do -0,80 [95% CI: -1,23; -0,37]);
  - ⊗ **zmniejszeniu średniej objętości ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd [mm<sup>3</sup>]** (parametr MD: -110,00 [95% CI: -163,43; -56,57]);
  - ⊗ **braku nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych** (parametr RD: od 0,24 [95% CI: 0,16; 0,33] do 0,29 [95% CI: 0,23; 0,36]);
-



- ⊕ **zmniejszeniu średniej liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych** (parametr MD od -7,30 [95% CI: -8,89; -5,71] do -6,60 [95% CI: -8,53; -4,67]);
- ⊕ **zmniejszeniu średniej objętości nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych** (zmiana względem wartości początkowych [mm<sup>3</sup>]: bezwzględna – parametr MD -1069,00 [95% CI: -1443,66; -694,34] i zmiana % – parametr MD od -23,20 [95% CI: -38,73; -7,67] do -11,32 [95% CI: -39,49; 16,85<sup>3</sup>]);
- ⊕ **odsetka chorych, u których nie stwierdzono nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych** (parametr RD: od 0,24 [95% CI: 0,16; 0,32] do 0,30 [95% CI: 0,23; 0,36]);
- ⊕ **zmniejszeniu średniej objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych** (zmiana bezwzględna w stosunku do wartości początkowych [mm<sup>3</sup>] – parametr MD -140,00 [95% CI: -231,36; -48,64]).

Podczas stosowania **fingolimodu średnia objętość mózgu chorych uległa zmniejszeniu w mniejszym stopniu niż u chorych leczonych BSC** (parametr MD od 0,42 [95% CI: 0,18; 0,66] do 0,46 [95% CI: 0,25; 0,67]).

Stosowanie fingolimodu wiąże się również z **poprawą jakości życia chorych**. Fingolimod **wydłuża czas do postępu niesprawności, a także poprawia ocenę stopnia niesprawności w skali EDSS i MSFC**.

W ramach analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zgonów, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem. Warto nadmienić, że większość zaburzeń w grupie FIN stanowiły zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia.

### **FIN 24 mies. vs FIN >24 mies.**

Ocena stosowania fingolimodu powyżej 5 lat (dostępne są dane z badania >7 lat) wskazuje na utrzymującą się stałą skuteczność leku przez cały okres stosowania.

---

<sup>3</sup> p-wartość podana w publikacji wynosi <0,0001 co oznacza, że różnica między grupami jest statystycznie istotna, nie wynika to jednak z przedziałów ufności po obliczeniu MD, nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

---

---

Terapia fingolimodem przez dłuższy czas (okres >7 lat) pozwala na:

- ⊗ **utrzymanie rocznej częstości rzutów na niezmiennym niskim poziomie** (współczynnik ARR wyniósł po 2 latach: 0,18-0,21, a w okresie powyżej 7 lat: 0,18);
- ⊗ **utrzymanie prawdopodobieństwa braku rzutu choroby na poziomie powyżej 55%** (70% w okresie 2 lat vs 55-66% w okresie powyżej 7 lat);
- ⊗ **hamowanie powstawania nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem (Gd) w kolejnych latach stosowania** (odsetek chorych bez ognisk: 87,0-89,7% po 2 latach vs 82,9% w okresie powyżej 7 lat);
- ⊗ **hamowanie powstawania nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych** (odsetek chorych bez nowych ognisk: 50,5% po 2 latach vs 77,9% w okresie powyżej 7 lat);
- ⊗ **zatrzymanie progresji choroby** (odsetek chorych bez postępu niesprawności: 86,2-87,5% po 2 latach vs 53-70% w okresie powyżej 7 lat);
- ⊗ **hamowanie tempa atrofii w ciągu 7 lat obserwacji** (średnia zmiana roczna objętości mózgu wyniosła -2,8%).

W przypadku analizy bezpieczeństwa opartej o ocenę zdarzeń niepożądanych wykazano, że długotrwałe stosowanie FIN nie powoduje pogorszenia jego profilu bezpieczeństwa.

#### **FIN ≥60 mies. vs GA i IFN beta-1b ≥60 mies.**

Zestawienia wyników oceny skuteczności dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej 60 miesięcy pozwalają na wnioskowanie, że **fingolimod może być najskuteczniejszą technologią medyczną spośród analizowanych** (możliwa była ocena względem GA oraz IFN beta-1b). Wyniki badań długoterminowych wskazują że:

- ⊗ **fingolimod wykazał najniższy współczynnik rzutów w porównaniu do GA jak i IFN beta-1b** (roczna częstość rzutów dla fingolimodu 0,18 po 7 latach stosowania vs 0,48 dla IFN po 5 latach i 0,28-0,5 dla GA po 7 latach);
  - ⊗ **w przypadku oceny progresji choroby jedyne dostępne porównanie vs GA nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków**. Fingolimod wykazał przewagę vs GA w braku zmian w niesprawności na podstawie EDSS, postępie niesprawności na podstawie EDSS oraz w ocenie łącznej redukcji lub braku zmian w niesprawności na podstawie EDSS. Z kolei niższy odsetek chorych leczonych
-

---

fingolimodem miał brak postępu niesprawności potwierdzonej po 6 miesiącach oraz redukcję niesprawności na podstawie EDSS.

Nie było możliwe zestawienie danych pozwalających na ocenę profilu bezpieczeństwa, ponieważ w odnalezionych badaniach profil bezpieczeństwa przedstawiono jedynie opisowo i bardzo ogólnikowo.

### **FIN $\geq$ 60 mies. vs NAT $\geq$ 60 mies. – analiza uzupełniająca**

Dodatkową analizę przeprowadzono dla porównania fingolimodu stosowanego długoterminowo względem natalizumabu stosowanego także długoterminowo. Należy podkreślić, że NAT nie stanowi komparatora dla populacji SOT RRMS (obecnie brak refundacji) i niniejsze porównanie nie należy do głównej części analizy. Porównanie wykonano ponieważ natalizumab uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT odnośnie zniesienia ograniczenia czasu leczenia w *Programie lekowym B.46.* i można się spodziewać że w przyszłości lek ten może być finansowany dopóki terapia jest skuteczna i może stanowić alternatywę dla opiniowanej technologii medycznej.

W wyniku porównania obydwu terapii uzyskano wyniki świadczące o zbliżonej skuteczności i bezpieczeństwie. Należy jednak zauważyć, że specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione m.in. w ChPL dla obydwu leków jednoznacznie wskazują na istotne ryzyko związane ze stosowaniem natalizumabu.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo – RES RRMS**

#### **FIN vs BSC**

W wyniku przeprowadzonych porównań wykazano **wyższą skuteczność fingolimodu w odniesieniu do BSC:**

- ⊕ **fingolimod wykazał IS niższą częstość rzutów choroby** (współczynnik częstości różnicy między grupami po 2 latach trwania badania wyniósł 0,33 [95% CI: 0,18; 0,62]);
  - ⊕ **stosowanie przez 2 lata fingolimodu skutkuje pojawianiem się IS mniejszej liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w porównaniu z BSC** (współczynnik częstości różnic między grupami wyniósł 0,37).
-

---

Nieznaczną przewagę fingolimodu vs BSC wykazano również w odniesieniu do braku postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach (brak różnic IS) oraz w ocenie liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd (brak różnic IS).

**Profil bezpieczeństwa FIN należy uznać za korzystny** – u chorych u których stwierdzono występowanie zdarzeń niepożądanych ich częstość, a także częstość występowania ciężkich zdarzeń (10% vs 13%) nie różniła się istotnie między grupą przyjmującą FIN a PLC. W przypadku większości analizowanych poszczególnych zdarzeń nie raportowano różnic między obydwoima grupami.

### **FIN vs IFN beta**

Porównania fingolimodu z interferonem beta dokonano na podstawie badania eksperymentalnego oraz obserwacyjnego. Uzyskane wyniki pozwalają wnioskować o **wyższej skuteczności oraz lepszym profilu bezpieczeństwa FIN względem IFN beta**. Niemniej jednak wnioski na temat bezpieczeństwa obu terapii oparto o wyniki dla szerszej grupy chorych obejmujących I linię leczenia.

Przewagę skuteczności FIN nad IFN beta w badaniu obserwacyjnym wykazano na podstawie:

- ⊗ **odsetka chorych bez objawów aktywności choroby – punkt końcowy NEDA-3 (ang. *no evidence of disease activity*) wystąpił u około 65% w grupie FIN oraz 40% w grupie IFN beta (parametr RD od 0,25 [95% CI: 0,09; 0,40] do 0,28 [95% CI: 0,06; 0,49] );**
- ⊗ **mniejszej częstości występowania rzutów choroby, które wystąpiły u 19-20% w grupie FIN oraz 36-43% w grupie IFN beta (parametr RD od -0,16 [95% CI: -0,30; -0,03] do -0,22 [95% CI: -0,42; -0,03]);**
- ⊗ **oceny progresji choroby na podstawie EDSS, w tym redukcja niesprawności wystąpiła u 7,9% leczonych fingolimodem i u 0% leczonych IFN beta (parametr RD=0,08 [95% CI: 0,01; 0,15]);**
- ⊗ **zmian w obrazie MRI: częstość występowania ≥1 ogniska demielinizacyjnego widocznego po wzmocnieniu Gd lub ≥1 ogniska demielinizacyjnego widocznego w obrazach T2-zależnych wynosiła 27% w grupie FIN oraz 55% w grupie IFN beta (parametr RD=-0,28 [95% CI: -0,43; -0,13]).**

**Istotnie statystycznie niższa była również liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w grupie FIN względem IFN beta-1a.**

---

---

Lepszy profil bezpieczeństwa FIN względem IFN beta-1a stwierdzono na podstawie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (83,6% vs 94,0%), a także poszczególnych zdarzeń, tj. objawy grypopodobne, gorączka oraz ból mięśni. Jedynie częstość występowania wzrostu aktywności ALAT (zdarzenie specjalnego zainteresowania) była wyższa w grupie FIN, jednakże nie przekraczała 10%.

### **FIN vs NAT**

Skuteczność fingolimodu względem natalizumabu porównano bezpośrednio (badanie obserwacyjne *Prosperini 2016*) oraz pośrednio (badanie *FREEDOMS vs AFFIRM*). Na podstawie obu porównań wnioskowano o **zbliżonej skuteczności FIN i NAT**. W większości z ocenianych punktów końcowych zarówno w porównaniu bezpośrednim jak i w wykonanym porównaniu pośrednim nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, w tym w ocenie NEDA-3, ARR, progresji choroby oraz zmian w obrazie MRI.

Warte podkreślenia jest to, iż we włączonych badaniach nie odnaleziono informacji na temat obecności przeciwciał anti-JCV u chorych, dlatego też przedstawiono wyniki dla wszystkich chorych ogółem z populacji RES RRMS. Należy zauważyć, iż w analizie weryfikacyjnej dla NAT wykonanej w 2016 roku, wykazano, iż skuteczność terapii u chorych JCV+ oraz JCV- nie różni się, co pozwala uznać, powyższe ograniczenie za nieznaczące w ocenie skuteczności leczenia i wprowadzone jedynie z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia PML u pacjentów JCV+. Niemniej jednak, natalizumab jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce jedynie w populacji JCV- i tylko w tej populacji stanowi alternatywę dla fingolimodu. Oznacza to, że chorzy, u których stwierdza się obecność przeciwciał anti-JCV pozostają bez dostępu do skutecznego leczenia. Szansą dla tych pacjentów byłaby refundacja fingolimodu we wskazaniu RES.

### **FIN vs NAT – uzupełniająca analiza bezpieczeństwa**

Ze względu na brak możliwości porównania bezpieczeństwa FIN względem NAT, które cechowałyby się wysoką wiarygodnością, zdecydowano o przeprowadzeniu uzupełniającej analizy bezpieczeństwa tych leków z uwzględnieniem wszystkich materiałów, które mają wartość merytoryczną dla analizy.

W wyniku konfrontacji obydwu terapii na podstawie danych pochodzących z randomizowanych badań krótkookresowych (do 24 mies.) – porównanie pośrednie, uzyskano wyniki świadczące o porównywalnym bezpieczeństwie. Homogeniczność tych badań nie jest wysoka

---

---

– zidentyfikowano zróżnicowanie pod względem uczestnictwa chorych na RES RRMS (około 10 % w badaniu *FREEDOMS* i około 20% w badaniu *AFFIRM*). Różnice te mogą mieć znaczenie dla uzyskanych wyników.

Z kolei specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w ChPL oraz komunikaty wydane przez agencje ds. leków jednoznacznie wskazują na istotne ryzyko związane ze stosowaniem natalizumabu.

Trzeba podkreślić, że stosowanie produktu Tysabri® wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Kontynuację leczenia natalizumabem dłużej niż 2 lata można rozważać jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Chorzy leczeni produktem Tysabri® muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i zostać poinformowani o zagrożeniach związanych z leczeniem tym produktem leczniczym. Ponadto, u prawie wszystkich chorych z PML leczonych natalizumabem po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju występuje zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS). IRIS może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML.

### Ocena stosunku korzyści do ryzyka

**Stosunek korzyści do ryzyka** związanego z zastosowaniem fingolimodu został uznany za **korzystny**, ponieważ skuteczność leku przewyższa rozpoznane oraz poddające się leczeniu główne zagrożenia związane ze stosowaniem leku. Należy dodatkowo podkreślić, że ponad 12 000 chorych stosowało fingolimod przez co najmniej rok, a ponad 1 700 chorych przez co najmniej 5 lat. W czasie długotrwałego stosowania leku nie odnotowano żadnych nowych zagrożeń.

### WNIOSKI

Wyniki porównań i zestawień przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy, zarówno dla populacji SOT RRMS jak i RES RRMS wskazują, iż **fingolimod stanowi terapię o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa**. Na podstawie wykonanych porównań bezpośrednich wykazano wyższą skuteczność FIN względem BSC w obu wskazaniach w 2-letnim okresie obserwacji. Ponadto, w populacji RES RRMS w 12- oraz 24-miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono wyższą skuteczność również

---

---

względem IFN beta oraz porównywalną skuteczność względem natalizumabu. Wyniki w populacji SOT RRMS wskazują na utrzymującą się skuteczność fingolimodu w długoletnim horyzoncie czasowym (>60 miesięcy), przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Ponadto, na podstawie przeprowadzonego zestawienia wyników z pojedynczych ramion z badań dla tej populacji, można wnioskować, iż fingolimod może być najskuteczniejszą technologią medyczną stosowaną długoterminowo spośród analizowanych (IFN beta-1b i octan glatirameru).

Odnalezione badania kliniczne nie pozwoliły na wykonanie porównania ze wszystkimi technologiami opcjonalnymi. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, iż wszystkie leki z grupy DMT (ang. *disease modifying therapy* – terapia modyfikująca przebieg choroby) cechują się porównywalną skutecznością, która została wielokrotnie udowodniona w badaniach klinicznych. Toteż wykazane zależności prawdopodobnie można rozszerzyć na pozostałe komparatory tj. PegIFN beta, fumaran dimetylu oraz IFN beta-1a (w populacji SOT RRMS) oraz PegIFN beta, fumaran dimetylu oraz octan glatirameru (w populacji RES RRMS).

Należy pamiętać, iż RRMS ma charakter postępujący, jednak dzięki terapii fingolimodem możliwe jest spowolnienie postępu choroby. Co więcej **fingolimod jako jeden z niewielu ocenianych leków może być podawany doustnie co jest szczególnie ważne dla chorego przy terapii stosowanej przez wiele lat.** Według międzynarodowych oraz polskich wytycznych klinicznych, w populacjach SOT RRMS oraz RES RRMS zalecany leczeniem jest FIN oraz NAT. W żadnym z dokumentów natomiast nie odnoszono się do ograniczenia czasu trwania terapii, którą zaleca się stosować tak długo jak jest ona skuteczna i bezpieczna. Ograniczenie czasu stosowania terapii FIN pomimo utrzymującej się skuteczności leczenia należy również uznać za nieetyczne w kontekście choroby nieuleczalnej o charakterze progresywnym. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że długoletnie stosowanie NAT wiąże się z ryzykiem wystąpienia PML.

Dlatego też na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie fingolimodu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną interwencję o korzystnym profilu bezpieczeństwa, w terapii chorych na RRMS zarówno w populacji SOT RRMS oraz RES RRMS i nie jest zasadne stosowanie ograniczenia czasowego dla tej terapii.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [23] celem analizy klinicznej dla leku Gilenya® (fingolimod) stosowanego w leczeniu stwardnienia rozlanego (populacja SOT RRMS<sup>4</sup> oraz RES RRMS<sup>5</sup>) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

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

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;

---

<sup>4</sup> Chorzy z rozpoznaniem ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozlanego (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia interferonem beta-1a (w tym pegylowanym), interferonem beta-1b, fumaranem dimetylu lub octanem glatirameru – populacja SOT RRMS (ang. *suboptimal therapy group RRMS*) – zgodnie z ChPL Gilenya®

<sup>5</sup> Chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozlanego (RES RRMS, ang. *rapidly evolving severe RRMS*) – zgodnie z ChPL Gilenya®

---



- ⊗ 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 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 13 września 2016 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 złożenia 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. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego (APD)* [15], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

#### 3.1. Źródła danych

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

- ⊗ Medline (przez 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 rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa fingolimodu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>6</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLW MiPB.

Bazy EMA i FDA oraz rejestry badań klinicznych przeszukiwano także w celu uzupełnienia danych do badań włączonych w bazach głównych.

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

## 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcja wykonana była dwukrotnie, za każdym razem przez innego analityka (██████████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu (██). Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2, 3.4.2 i 3.5.2.

---

<sup>6</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

---

### 3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

Na podstawie wstępnego wyszukiwania danych klinicznych w ramach analizy problemu decyzyjnego stwierdzono, iż dane dla grupy chorych na RES RRMS są bardzo ograniczone, a chorzy ci stanowią mało liczną grupę spośród wszystkich chorych na RRMS. Chorzy na RES RRMS analizowani są jako podgrupa w badaniach przeprowadzanych wśród chorych na RRMS. Dlatego też przyjęto, iż I etap przeglądu systematycznego zostanie przeprowadzony dla obu wskazań wspólnie. Uwzględniano przeglądy dla populacji chorych z SOT RRMS (w obrębie której mogła być uwzględniona populacja RES RRMS) jak i dla populacji chorych z RES RRMS.

#### 3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (stwardnienie rozsiane) 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 pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL<sup>7</sup>).

W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw handlowych produktów leczniczych i metodyki badania. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu.

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.

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

---

<sup>7</sup> ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań pierwotnych z grupą kontrolną w ramach *The Cochrane Library*

---

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanych populacjach chorych (SOT RRMS oraz RES RRMS).

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku (Rozdział 8.3). Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku (Rozdział 8.4).

### 3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>8</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, interferonem beta lub peginterferonem beta-1a lub</li> <li>⊕ szybko rozwijającą się, ciężką postać, 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<sup>9</sup> mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.</li> </ul>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inna postać MS.
Interwencja	Fingolimod w postaci kapsułek twardych, stosowany doustnie w monoterapii w dawce 0,5 mg raz na dobę.	Inna niż wymieniona, np. fingolimod w dawce 1,25 mg na dobę.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) opublikowane nie wcześniej niż w 2012 r. <b>Komentarz:</b>	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.

<sup>8</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [5]. 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

<sup>9</sup> MRI, ang. *magnetic resonance imaging* – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Nie uwzględniano wcześniej opublikowanych przeglądów systematycznych ponieważ we wstępnie przeprowadzonym przeszukiwaniu baz informacji medycznej odnaleziono stosunkowo nowe badania kliniczne, które nie mogły być uwzględnione w starszych przeglądach systematycznych. Starsze przeglądy systematyczne nie stanowiłyby więc istotnego wkładu w jakość niniejszej analizy.	
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

### 3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase i The Cochrane Library) odnaleziono 2 930 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 26 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 19 przeglądów systematycznych (*CADTH*<sup>10</sup> 2013 [32], *Correale* 2015 [33], *Del Santo* 2012 [34], *English* 2015 [35], *Fogarty* 2016 [36], *Hadjigeorgiou* 2013 [37], *Hegen* 2016 [38], *Hutchinson* 2014 [39], *La Mantia* 2016 [40], *Mendes* 2016 [41], *Menzin* 2013 [42], *Oh* 2013 [43], *Roskell* 2012 [44], *Sanford* 2014 [45], *Torkildsen* 2016 [46], *Tramacere* 2015 [47], *Tsivgoulis* 2016 [48], *Wingerchuk* 2014 [49], *Zintzaras* 2012 [50]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.7, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 8.5 i 8.6. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z licznych przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż nie odnaleziono wystarczających danych pozwalających na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa fingolimodu względem wybranych komparatorów (wymienionych w rozdziale 3.4.2). Ponadto, dane dla populacji RES RRMS uznano za bardzo ograniczone, niepozwalające na jakiegokolwiek wnioskowanie odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa FIN (fingolimodu).

<sup>10</sup> ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

---

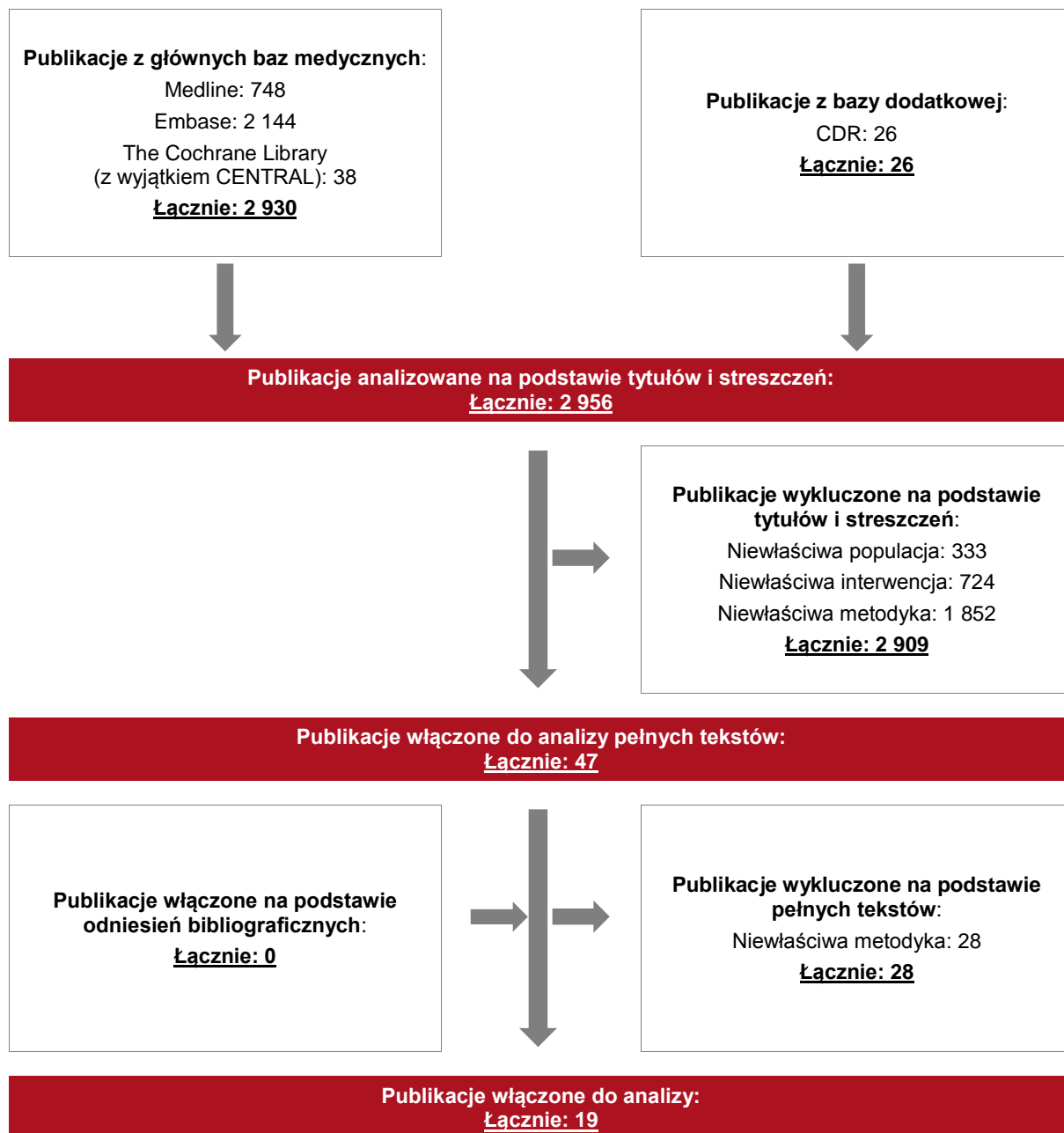
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>11</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.8.

---

<sup>11</sup> 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 – etap I**



Źródło: opracowane własne na podstawie [21]



---

## 3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Strategia wyszukiwania w bazach została zastosowana jednorazowo, czyli wspólnie dla populacji SOT RRMS oraz RES RRMS, jednakże selekcję abstraktów i pełnych tekstów przeprowadzono odrębnie.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWMIpB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu SOT RRMS oraz RES RRMS, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku (Rozdział 8.3). Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku (Rozdział 8.4).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających wykonanie ewentualnego pośredniego porównania ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami, dla których nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich. Szukano także badań, w których przedstawione jest długoterminowe działanie fingolimodu niezależnie od ich metodyki. Strategia wyszukiwania umożliwiła odnalezienie zarówno badań eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych.

---

### 3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Poniższe kryteria dla obu populacji docelowych zostały przedstawione oddzielnie i podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych, drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

#### 3.4.2.1. SOT RRMS

W populacji SOT RRMS komparatorami są leki stosowane w ramach *Programu lekowego B.29*: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru.

Dodatkowo, uzasadnienie znajduje przedstawienie porównania z BSC (terapia stosowana jedynie paliatywnie), zasadnym jest też wykazanie czy skuteczność i bezpieczeństwo FIN zmieniają się przy długoterminowym stosowaniu (porównanie fingolimodu stosowanego krótkoterminowo ze stosowaniem długoterminowym). Wyżej wymienione schematy postępowania nie stanowią jednakże właściwego komparatora w niniejszej analizie, a jedynie porównanie uzupełniające (w poniższej tabeli zostały wymienione razem z komparatorami jedynie w celu ułatwienia przeszukiwania baz informacji medycznej).

**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych (populacja SOT RRMS) – Etap II**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, interferonem beta lub peginterferonem beta-1a.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inna postać MS.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	<p>Fingolimod w postaci kapsułek twardych, stosowany doustnie w monoterapii w dawce 0,5 mg raz na dobę (zgodnie z ChPL<sup>12</sup> Gilenya®).</p> <p><b>Komentarz:</b> Do analizy włączano także badania, w których chorym zmieniano dawkę leku w trakcie leczenia, ale ostatecznie przyjmowali oni zalecaną dawkę 0,5 mg raz na dobę.</p>	Inna niż wymieniona, np. fingolimod w dawce 1,25 mg raz na dobę.
Komparator	<p>Fumaran dimetylu w postaci twardych kapsułek dojelitowych, stosowany doustnie, początkowo 120 mg 2 razy na dobę, po 7 dniach 240 mg 2 razy na dobę (zgodnie z ChPL Tecfidera®).</p> <p>Interferon beta-1a w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce w dawce 30 µg i.m. (łac. <i>intramusculare</i> – domięśniowo) raz w tygodniu (zgodnie z ChPL Avonex®) lub 44 µg s.c. (ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnio) 3 razy w tygodniu (zgodnie z ChPL Rebif®).</p> <p>Interferon beta-1b w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań w dawce 250 µg s.c. co drugi dzień (zgodnie z ChPL Betaferon® lub Extavia®).</p> <p>Peginterferon beta-1a w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, początkowo 63 µg s.c., następnie 94 µg s.c., ostatecznie 125 µg s.c. co 14 dni (zgodnie z ChPL Plegridy®).</p> <p>Octan glatirameru w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce 20 mg s.c. raz na dobę (zgodnie z ChPL Copaxone® lub Remurel®) lub 40 mg 3 razy w tygodniu (zgodnie z ChPL Copaxone®) w odstępach co najmniej 48 godzin.</p> <p>BSC<sup>13</sup> definiowane jako terapia niemodyfikująca przebiegu choroby (zdefiniowane na podstawie badania ankietowego)</p> <p>Brak dla badań jednoramiennych</p> <p>Dowolny dla badań RCT<sup>14</sup>, które mogły by posłużyć do przeprowadzenia porównania pośredniego lub dla badań z grupą kontrolną, z których dane mogą posłużyć do długoterminowej oceny działania fingolimodu.</p>	Inne niż wymienione

<sup>12</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego

<sup>13</sup> ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna

<sup>14</sup> ang. *randomized controlled trial* – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ rzuty choroby;</li> <li>⊗ progresja choroby;</li> <li>⊗ ocena ognisk demielinizacyjnych;</li> <li>⊗ ocena w skali EDSS<sup>15</sup>;</li> <li>⊗ ocena w skali MSFC<sup>16</sup>;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> Spośród powyższych punktów końcowych, w przypadku badań włączanych do przeprowadzenia porównań pośrednich lub zestawień uwzględniano tylko te punkty końcowe, które umożliwiają wykonanie takich porównań.</p>	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	<p>Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną bezpośrednio porównujące interwencję z wybranymi komparatorami (ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu względem wybranego komparatora).</p> <p>Badania eksperymentalne lub obserwacyjne jednoramienne oceniające opiniowaną interwencję, także jednoramienne przedłużenia badań z grupą kontrolną (ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</p> <p>Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z dowolnym komparatorem z okresem obserwacji ≥60 mies., w celu uwzględnienia ramienia dotyczącego fingolimodu (długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu).</p> <p><b>Komentarz:</b> w przypadku braku badań randomizowanych bezpośrednio porównujących fingolimod względem komparatora, włączano badania randomizowane, porównujące fingolimod z dowolnym komparatorem (w celu przeprowadzenia porównania pośredniego).</p> <p>Badania przeprowadzone na co najmniej <b>100</b> chorych przyjmujących oceniany lek.</p> <p><b>Komentarz:</b> Przedstawiane dotychczas dowody naukowe świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie fingolimodu (badania kliniczne ujęte w ChPL Gilenya®) zostały uzyskane z udziałem licznych grup chorych.</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.</p> <p>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</p>

<sup>15</sup> EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale* – rozszerzona skala niewydolności ruchowej

<sup>16</sup> MSFC, ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite* – złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozсіяnym

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Badania z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej <b>24 miesiące</b>.</p> <p><b>Komentarz:</b> Fingolimod jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego trwającego 60 miesięcy, jednak najwyższej jakości dowody naukowe, na podstawie których została podjęta pozytywna decyzja refundacyjna zostały przedstawione w czasie 24 miesięcy.</p>	
	Publikacje pełnotekstowe w językach polskim lub angielskim.	
<b>Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych	Jak w bazach głównych
Interwencja	Jak w bazach głównych	Jak w bazach głównych
Komparator	Jak w bazach głównych	Jak w bazach głównych
Punkty końcowe	Dane uzupełniające do wyników z badań włączonych do analizy (np. dodatkowe punkty końcowe, dodatkowe dane do już uwzględnionych punktów końcowych lub dłuższy okres obserwacji).	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Publikacje do badań już włączonych do analizy.	Inne niż wymienione.
<b>Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych	Jak w bazach głównych
Interwencja	Jak w bazach głównych	Jak w bazach głównych
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

### 3.4.2.2. RES RRMS

W populacji RES RRMS komparatorem są leki stosowane w ramach *Programu lekowego B.29*: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru oraz natalizumab (wyłącznie chorzy JCV- [maksymalny okres obserwacji – 5 lat]).

Dodatkowo, uzasadnienie znajduje przedstawienie porównania z BSC, czyli terapią stosowaną jedynie paliatywnie. Nie stanowi on jednakże właściwego komparatora w niniejszej analizie, a jedynie porównanie uzupełniające (w poniższej tabeli zostały wymienione razem z komparatorami jedynie w celu ułatwienia przeszukiwania baz informacji medycznej).

**Tabela 3.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych (populacja RES RRMS) – Etap II**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap IIa – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozlanego, 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.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inna postać MS.
<b>Interwencja</b>	Fingolimod stosowany doustnie w monoterapii w dawce 0,5 mg, raz na dobę. <b>Komentarz:</b> Dopuszczano także włączenie publikacji, w których dawka FIN nie była podana.	Inna niż wymieniona.
<b>Komparatory</b>	Natalizumab w dawce 300 mg, podawany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Tysabri® oraz Programem lekowym „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego” (ICD-10 <sup>17</sup> G 35): <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV<sup>18</sup> (JCV-);</li> <li>⊗ chorzy, u których terapia trwa &lt;5 lat.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi
	Fumaran dimetylu w postaci twardych kapsulek dojelitowych, stosowany doustnie, początkowo 120 mg, 2 razy na dobę, po 7 dniach 240 mg, 2 razy na dobę (zgodnie z ChPL Tecfidera®)	
	Interferon beta-1a w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce w dawce 30 µg <b>i.m.</b> raz w tygodniu (zgodnie z ChPL Avonex®) lub 44 µg <b>s.c.</b> 3 razy w tygodniu (zgodnie z ChPL Rebif®)	
	Interferon beta-1b w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań w dawce 250 µg s.c. co drugi dzień (zgodnie z ChPL Betaferon® lub Extavia®)	
	Peginterferon beta-1a w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, początkowo 63 µg s.c., następnie 94 µg s.c., ostatecznie 125 µg s.c. co 14 dni (zgodnie z ChPL Plegridy®)	
	Octan glatirameru w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce 20 mg s.c. raz na dobę (zgodnie z ChPL Copaxone® lub Remurel®) lub 40 mg 3 razy w tygodniu (zgodnie z ChPL Copaxone®) w odstępach co najmniej 48 godzin	

<sup>17</sup> ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

<sup>18</sup> ang. *John Cunningham virus* – wirus Johna Cunninghama

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>BSC, definiowane jako terapia niemodyfikująca przebiegu choroby (zdefiniowane na podstawie badania ankietowego).</p> <p>Dowolny, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących fingolimod z komparatorem.</p> <p>Włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p> <p>Brak (badania jednoramienne) w przypadku braku badań bezpośrednio lub pośrednio porównujących fingolimod z żadnym z wybranych komparatorów.</p>	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ rzuty choroby;</li> <li>⊗ progresja choroby;</li> <li>⊗ ocena ognisk demielinizacyjnych;</li> <li>⊗ ocena w skali EDSS;</li> <li>⊗ ocena w skali MSFC;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> Z uwagi na małe prawdopodobieństwo odnalezienia wyników do oceny profilu bezpieczeństwa w populacji chorych na RES RRMS, postanowiono włączać do analizy dane dotyczące profilu bezpieczeństwa dla szerszej populacji chorych – chorzy wcześniej nieleczeni (I linia<sup>19</sup>).</p>	Niezgodne z założeniami.
Metodyka	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fingolimodu względem wybranego komparatora).</p> <p><b>Komentarz:</b> w przypadku braku badań eksperymentalnych bezpośrednio porównujących fingolimod względem komparatora, włączano badania randomizowane, porównujące fingolimod z dowolnym komparatorem (w celu przeprowadzenia porównania pośredniego).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa fingolimodu względem wybranych komparatorów).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</p> <p>Badania, w których udział brało co najmniej <b>10</b> chorych przyjmujących oceniany lek.</p> <p><u>Materiały konferencyjne</u><sup>20</sup> stanowiące uzupełnienie wyników badań dla fingolimodu włączonych do analizy.</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.</p> <p>Badania przeprowadzone na mniej niż 10 chorych w grupie.</p>

<sup>19</sup> W przypadku chorych na RES RRMS, fingolimod jest zalecany w ramach I linii leczenia (szczegółowe wytyczne zostały przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego [15])

<sup>20</sup> Ponieważ populacja docelowa (chorzy na RES RRMS) stanowią wąską grupę chorych, a podczas wstępnego przeszukiwania danych klinicznych zidentyfikowano głównie badania kliniczne dla FIN, w których chorzy ci stanowili jedynie podgrupy, podjęto decyzję o włączeniu do analizy również materiałów konferencyjnych dla interwencji badanej

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim, angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski.
<b>Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	
Komparator	Jak w bazach głównych	
Punkty końcowe	Dane uzupełniające do wyników z badań włączonych do analizy (np. dodatkowe punkty końcowe, dodatkowe dane do już uwzględnionych punktów końcowych lub dłuższy okres obserwacji).	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Publikacje do badań już włączonych do analizy.	Inne niż wymienione.
<b>Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych	Jak w bazach głównych
Interwencja	Jak w bazach głównych	Jak w bazach głównych
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach polskim lub angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski

### 3.4.3. Badania włączone

#### 3.4.3.1. SOT RRMS

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 138 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 72 publikacje;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 736 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 15 publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy.



---

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 27 publikacji.

Włączono następujące badania eksperymentalne porównujące bezpośrednio FIN względem BSC – okres obserwacji wynosił 24 miesiące:

- ⊗ badanie *FREEDOMS* (publikacje: *Kappos 2010* [67], *EMA 2011* [58], *Devonshire 2012* [57], *Radue 2012* [77], *Kappos 2014* [66]<sup>21</sup>, *Kremenchutzky 2014* [72] i *EMA 2015* [59]);
- ⊗ badanie *FREEDOMS II* (publikacja *Calabresi 2014* [53]).

Włączono także badania przedstawiające długoterminowe działanie fingolimodu:

- ⊗ przedłużenie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kappos 2015* [68]);
- ⊗ przedłużenie badania *TRANSFORMS*<sup>22</sup> (publikacja *Cohen 2016* [56]);
- ⊗ przedłużenie badania RCT – badanie *LONGTERMS* (publikacja *Montalban 2015* [73]);
- ⊗ badanie *Kappos 2014* [66].

Na podstawie danych odnalezionych na tym etapie przeglądu możliwe jest porównanie opiniowanej technologii medycznej z BSC (bezpośrednie porównanie na podstawie badań randomizowanych) oraz z fingolimodem stosowanym krótkoterminowo (zestawienie pojedynczych ramion z badań).

Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) [84], który posłużył do oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania fingolimodu. Raport obejmował okres od 1 marca 2015 do 28 lutego 2016 roku.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych dla populacji SOT RRMS, odnaleziono 8 rekordów opisujących badania kliniczne, w tym 3 zakończone (nieopublikowane), 3 badanie rekrutujące chorych oraz 2 badania trwające, nierekrutujące chorych. Celem wszystkich wymienionych badań jest długookresowa ocena stosowania fingolimodu. Jednakże żadne nie było zaplanowane w celu porównania FIN względem wybranych komparatorów. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 8.1.

---

<sup>21</sup> publikacja została włączona zarówno do uzupełnienia danych z badania *FREEDOMS* jak i do długoterminowej oceny bezpieczeństwa fingolimodu

<sup>22</sup> randomizowana (główna) część badania *TRANSFORMS* obejmowała 12-miesięczny okres obserwacji, który nie spełniał kryterium metodyki włączenia do analizy dla populacji SOT RRMS

---

Ponadto, odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa fingolimodu na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (włączono 15 publikacji):

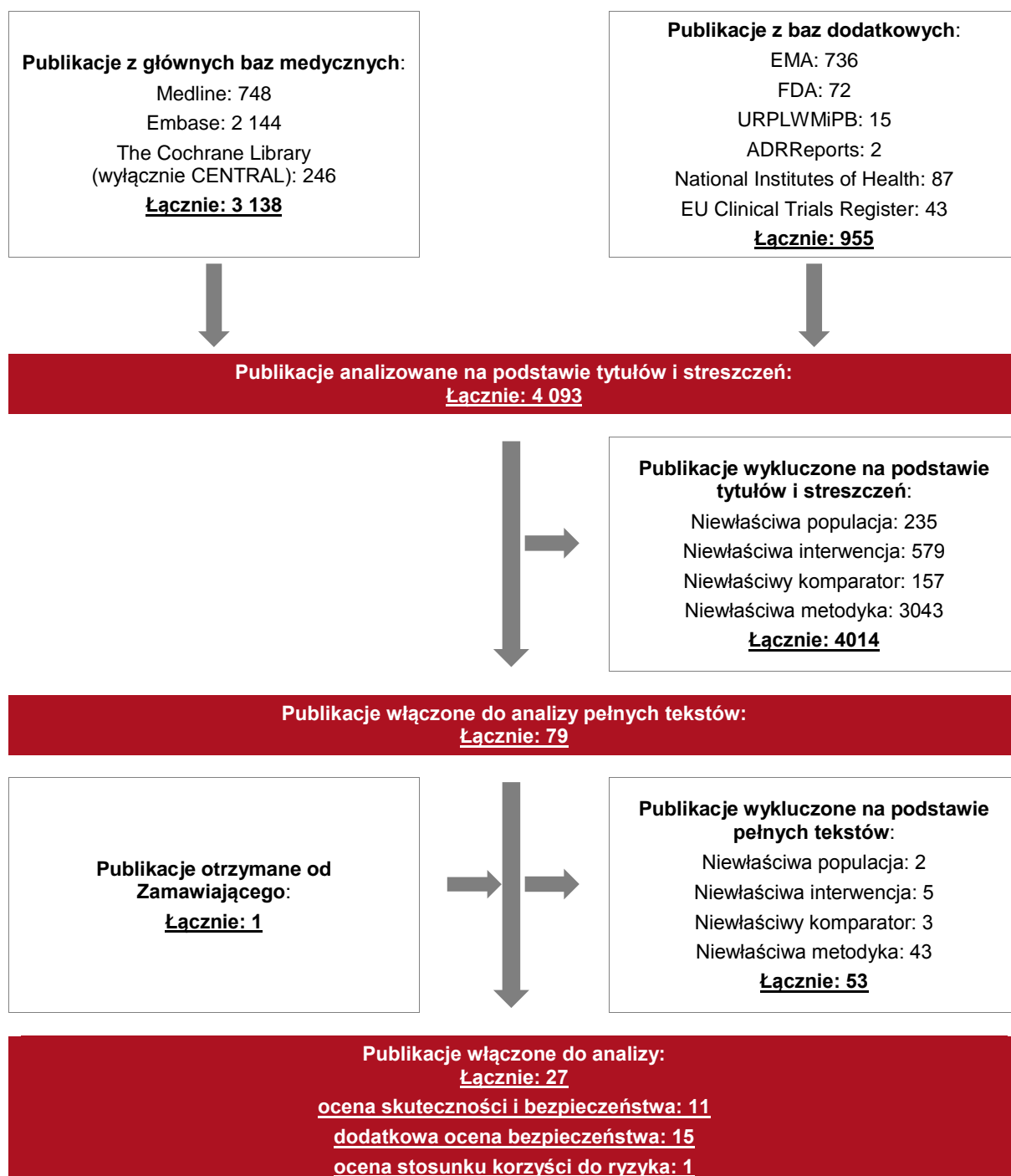
- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya®* [81];
- ⊗ *FDA 2016* [83];
- ⊗ *URPLW MiPB 2015a* [95];
- ⊗ *URPLW MiPB 2015b* [96];
- ⊗ *URPLW MiPB 2013* [91];
- ⊗ *URPLW MiPB 2012a* [93];
- ⊗ *URPLW MiPB 2012b* [92];
- ⊗ *URPLW MiPB 2012c* [94];
- ⊗ *PRAC<sup>23</sup> 2015a* [88];
- ⊗ *PRAC 2015b* [89];
- ⊗ *PRAC 2015c* [90];
- ⊗ *PRAC 2013a* [86];
- ⊗ *PRAC 2013b* [87];
- ⊗ *PRAC 2012* [85];
- ⊗ dane z *ADRReports* [82].

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 8.8.

---

<sup>23</sup> ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (populacja SOT RRMS) – etap II**



Źródło: opracowane własne na podstawie [21]

---

### 3.4.3.2. RES RRMS

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 138 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 72 publikacje;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 736 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 15 publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 28 publikacji.

Włączono następujące badania eksperymentalne, randomizowane, w ramach których oceniano podgrupę chorych z populacji RES RRMS, porównujące:

- ⊕ **FIN vs BSC (w badaniu placebo – PLC)**: 24-miesięczne badanie *FREEDOMS* (publikacja główna *Kappos 2010* [67]), do którego włączono 3 publikacje zawierające wyniki dla populacji RES RRMS: publikacja *Devonshire 2012* [57], abstrakt konferencyjny *Radue 2012a* [78] oraz abstrakt konferencyjny i poster *Havrdova 2011* [61]). Do analizy włączono również publikację *Kremenutzky 2014* [72] zawierającą wyniki oceniające profil bezpieczeństwa FIN vs BSC w szerszej populacji chorych, tj. chorzy uprzednio nieleczeni (I linia leczenia). Decyzję o włączeniu tej publikacji podjęto po analizie wszystkich pełnych tekstów do badania *FREEDOMS*, w których nie odnaleziono żadnych danych do oceny bezpieczeństwa dla populacji docelowej (RES RRMS). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1], w przypadku braku danych dla populacji docelowej, zasadnym jest przedstawienie wyników dotyczących oceny bezpieczeństwa dla szerszej grupy chorych. Ponadto włączono również publikacje *EMA 2011* [58] oraz *Radue 2012* [77], a także *Materiały od Zamawiającego* [74] na podstawie których został uzupełniony opis metodyki do badania;
-

- ⊕ **FIN vs IFN<sup>24</sup> beta-1a i.m.:** 12-miesięczne badanie *TRANSFORMS* (publikacja główna *Cohen 2010* [54]), do którego włączono 1 publikację zawierającą wyniki dotyczące skuteczności w populacji RES RRMS – publikacja *Cohen 2013* [55] oraz 1 publikację zawierającą wyniki odnoszące się do oceny profilu bezpieczeństwa w rozszerzonej populacji chorych, tj. chorzy w I linii leczenia – publikacja *Khatri 2014* [71] (w publikacjach do badania *TRANSFORMS* również nie odnaleziono żadnych wyników do oceny bezpieczeństwa w populacji docelowej).

Ponadto, włączono 1 badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloramienne *Prosperini 2016* [76], porównujące fingolimod z natalizumabem oraz z interferonem beta. W ramach badania zaprezentowano wyniki skuteczności dla podgrupy chorych na RES RRMS w 24-miesięcznym okresie obserwacji. Badanie to umożliwiło porównanie FIN vs NAT<sup>25</sup> oraz FIN vs IFN beta, przy czym w grupie chorych IFN beta, chorzy otrzymywali zarówno IFN beta-1a oraz IFN beta-1b. W badaniu tym nie przedstawiono informacji na temat obecności przeciwciał anti-JCV u chorych.

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie z pozostałymi komparatorami: peginterferonem beta-1a, fumaranem dimetylu oraz octanem glatirameru. Natomiast bezpośrednie porównanie z natalizumabem jest możliwe jedynie na podstawie badania obserwacyjnego.

Odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa fingolimodu na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (włączono 15 publikacji), które zostały już wymienione w powyższym podrozdziale (Rozdział 3.4.3.1).

Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PSUR) [84], który posłużył do oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania fingolimodu.

Ponadto, w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych dla populacji chorych na RES RRMS, odnaleziono 4 rekordy opisujące badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane), 1 badanie rekrutujące chorych oraz 2 badania wstrzymane (z powodów powolnej rekrutacji chorych oraz z powodów biznesowych). Dodatkowo odnaleziono 1 badanie

---

<sup>24</sup> interferon

<sup>25</sup> natalizumab

---

zakończone (nieopublikowane) dla chorych na RRMS – badanie *PREFERMS*, w tym chorych uprzednio nieleczonych, co może wskazywać na uczestnictwo również chorych na RES RRMS. Badanie to ma na celu porównanie FIN względem IFN beta oraz GA<sup>26</sup>. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 8.1.

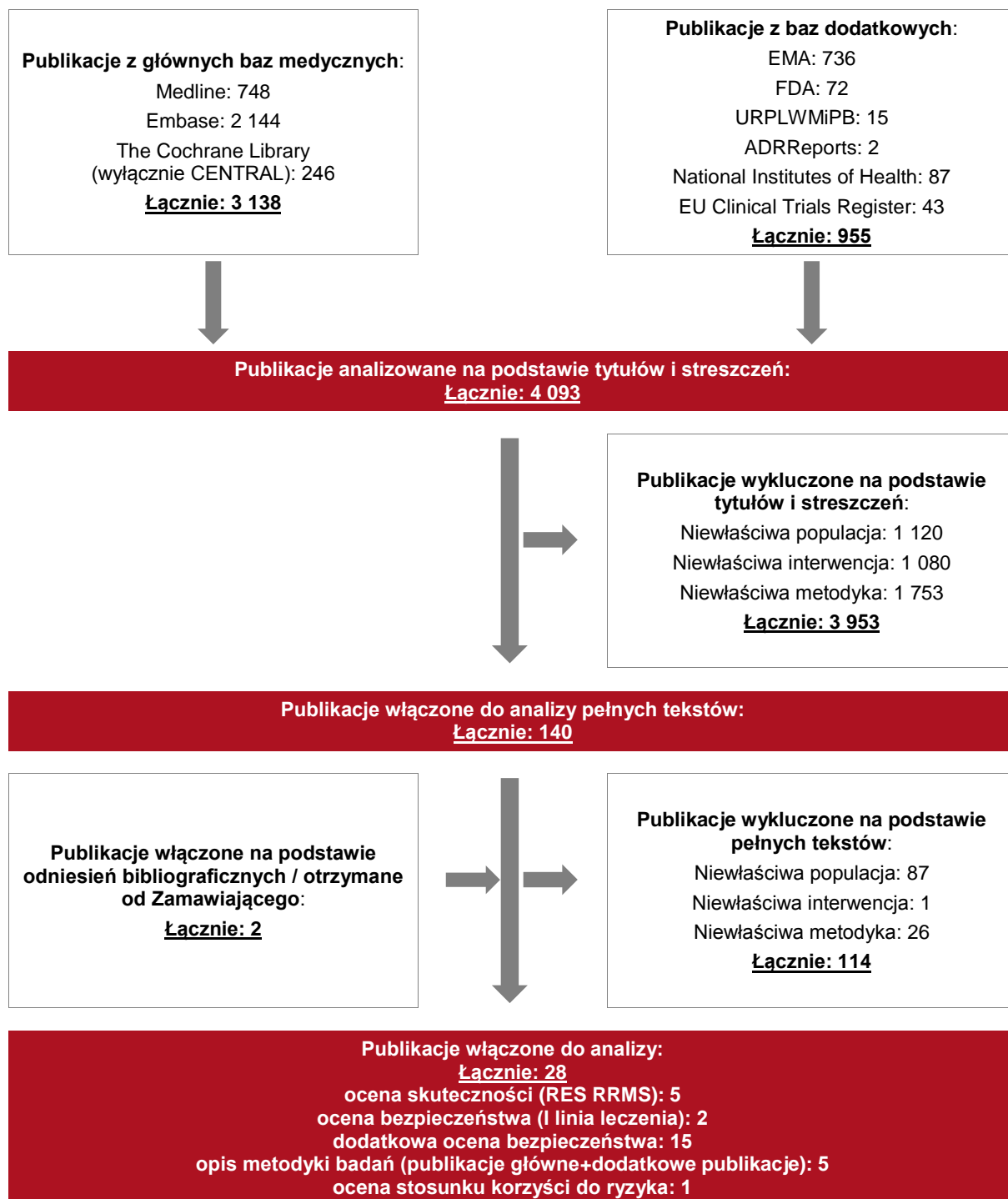
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 8.8.

---

<sup>26</sup> ang. *glatiramer acetate* – octan glatirameru

---

**Rysunek 3.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (populacja RES RRMS) – etap II**



Źródło: opracowane własne na podstawie [21]

---

### 3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatorów

Ponieważ w II etapie przeglądu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących FIN z większością wybranych komparatorów, w III etapie przeglądu podjęto próbę wyszukania badań dla tych komparatorów.

W przypadku populacji SOT RRMS możliwe było wykonanie porównania z BSC oraz fingolimodem stosowanym krótkoterminowo. Odnalezione badania randomizowane zostały przeprowadzone w 24-miesięcznym okresie obserwacji, wykonanie porównania pośredniego względem długoterminowego ( $\geq 60$ -miesięcznego) stosowania komparatorów nie jest więc możliwe. Dlatego też celem kolejnego etapu przeglądu będzie odnalezienie badań dla wskazanych komparatorów, niezależnie od ich metodyki i wykonanie zestawienia badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z wynikami długoterminowymi dla FIN.

W populacji RES RRMS badania odnalezione w II etapie umożliwiły bezpośrednie porównanie FIN względem części z wybranych komparatorów (NAT, IFN beta) a także względem BSC, co wiąże się ze spełnieniem warunków określonych w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* – wykonania porównania z co najmniej 1 z wybranych komparatorów. Porównanie względem BSC i IFN beta-1a i.m. wykonano na podstawie badań RCT, dlatego żeby dopełnić wyniki niniejszej analizy celem tego etapu dla tej populacji będzie odnalezienie badań randomizowanych pozwalających na wykonanie porównania pośredniego FIN względem pozostałych komparatorów. Należy podkreślić, że zestawienie wyników z pojedynczych ramion lub badań jednoramiennych stanowiłoby źródło wyników o niższej jakości w stosunku do już odnalezionych danych w II etapie analizy dla populacji RES RRMS. Zgodnie z kryteriami włączenia, nie poszukiwano danych z badań jednoramiennych w celu wykonania zestawienia. Ponadto, podczas wstępnego wyszukiwania badań klinicznych w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego nie odnaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie takiego zestawienia, tak więc w III etapie przeglądu systematycznego nie zostanie podjęta próba zestawienia wyników z pojedynczych ramion z badań dla pozostałych komparatorów w populacji RES RRMS.

---



### 3.5.1. Strategia wyszukiwania

W III etapie zastosowano strategię wyszukiwania wspólną dla populacji SOT RRMS oraz RES RRMS, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (stwardnienie rozlane) oraz interwencji badanych (NAT, IFN beta-1a, IFN beta-1b, PegIFN<sup>27</sup> beta-1a, FD<sup>28</sup> oraz GA). 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 pokategoryzowane pod względem metodyki. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Celem tego etapu przeglądu było odnalezienie badań dla wskazanych terapii mogących posłużyć do wykonania:

- ⊗ porównania pośredniego z fingolimodem przez wspólną referencję, tj. BSC (badanie *FREEDOMS*) lub IFN beta-1a i.m. (badanie *TRANSFORMS*) – populacja RES RRMS lub;
- ⊗ zestawienia badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań – populacja SOT RRMS.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku (Rozdział 8.3).

---

<sup>27</sup> peginterferon

<sup>28</sup> fumaran dimetylu

### 3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Należy zaznaczyć, że aby przedstawić najwyższej wiarygodności porównanie FIN względem wybranych komparatorów w długoterminowym okresie obserwacji należałoby zestawić dane dla FIN z danymi dla komparatorów pozyskanymi z badań przeprowadzonych na próbie, która uprzednio była nieskutecznie leczona octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, interferonem beta lub peginterferonem beta-1a, następnie skutecznie leczona FIN, po czym znów rozpoczęła terapię pierwszoliniowymi DMT. W związku z tym, iż odnalezienie tego typu badań jest mało prawdopodobne (przerywanie skutecznej terapii zazwyczaj nie jest praktykowane), poszukiwanie badań przeprowadzono w szerszej populacji chorych. Istotnym staje się w tym przypadku przedstawienie długookresowego działania wybranych komparatorów. Do analizy włączano więc badania, w których chorzy uprzednio przyjmowali już octan glatirameru, fumaran dimetylu, interferon beta lub peginterferon beta-1a i terapie te okazały się nieskuteczne lub nie przedstawiono szczegółowych informacji o poprzednio stosowanym leczeniu.

#### 3.5.2.1. SOT RRMS

**Tabela 4.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, interferonem beta lub peginterferonem beta-1a. <b>Komentarz:</b> Chorzy na MS przyjmują wiele terapii, dlatego uprzednie leczenie <u>także innymi terapiami</u> nie stanowiło kryterium wykluczenia. Nie wykluczano także badań z powodu braku szczegółowych informacji o poprzedniej terapii.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inna postać MS lub chorzy nowozdiagnozowani.
<b>Interwencja</b>	Fumaran dimetylu w postaci twardych kapsulek dojelitowych, stosowany doustnie, początkowo 120 mg 2 razy na dobę, po 7 dniach 240 mg 2 razy na dobę (zgodnie z ChPL Tecfidera®)	Inne niż wymienione

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Interferon beta-1a w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce w dawce 30 µg i.m. raz w tygodniu (zgodnie z ChPL Avonex®) lub 44 µg s.c. 3 razy w tygodniu (zgodnie z ChPL Rebif®)</p> <p>Interferon beta-1b w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań w dawce 250 µg s.c. co drugi dzień (zgodnie z ChPL Betaferon® lub Extavia®)</p> <p>Peginterferon beta-1a w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, początkowo 63 µg s.c., następnie 94 µg s.c., ostatecznie 125 µg s.c. co 14 dni (zgodnie z ChPL Plegridy®)</p> <p>Octan glatirameru w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce 20 mg s.c. raz na dobę (zgodnie z ChPL Copaxone® lub Remurel®) lub 40 mg 3 razy w tygodniu (zgodnie z ChPL Copaxone®) w odstępach co najmniej 48 godzin</p> <p><b>Komentarz:</b> Dopuszczano także włączenie publikacji, w których dawka leku nie była podana.</p>	
Komparator	Brak w przypadku badań jednoramiennych lub dowolny w przypadku badań z grupą kontrolną.	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, wspólne z punktami końcowymi uwzględnionymi w II etapie przeglądu tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgony;</li> <li>⊗ rzuty choroby;</li> <li>⊗ progresja choroby;</li> <li>⊗ ocena ognisk demielinizacyjnych;</li> <li>⊗ ocena w skali EDSS;</li> <li>⊗ ocena w skali MSFC;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	<p>Badania z grupą kontrolną lub jednoramiennie (także jednoramiennie przedłużenia badań z grupą kontrolną).</p> <p>Badania eksperymentalne lub obserwacyjne</p> <p>Badania przeprowadzone na co najmniej <b>100</b> chorych przyjmujących oceniany lek.</p> <p><b>Komentarz:</b> Dane dla fingolimodu zostały uzyskane z udziałem licznych grup chorych, dlatego zasadnym jest poszukiwanie badań dla komparatora także w licznej i tym samym reprezentatywnej grupie chorych.</p>	<p>Badania wtórne, opisy przypadków i serie przypadków.</p> <p>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Badania z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej <b>60 miesięcy</b> (5 lat).</p> <p><b>Komentarz:</b> Obecnie fingolimod finansowany jest w ramach programu lekowego trwającego 60 miesięcy, wskazane terapie mogą stanowić alternatywę dla fingolimodu po zakończeniu tego programu, czyli po co najmniej 60 miesiącach leczenia. Przedmiotem wniosku refundacyjnego jest zniesienie ograniczenia czasowego w programie a tym samym należy ocenić długoterminowe działanie FIN. Zestawienie danych dla FIN z wybranymi komparatorami będzie najbardziej wiarygodne jeśli okres obserwacji będzie zbliżony – czyli także ≥60 mies.</p>	
	<p>Publikacje pełnotekstowe w językach polskim lub angielskim.</p>	

### 3.5.2.2. RES RRMS

**Tabela 5.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozlanego, 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>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inna postać MS.
<b>Interwencja</b>	<p>Natalizumab w dawce 300 mg, podawany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Tysabri® oraz Programem lekowym „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego” (ICD-10 G 35):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy JCV-;</li> <li>• chorzy, u których terapia trwa &lt;5 lat.</li> </ul>	Inna niż wymieniona.
	<p>Fumaran dimetylu w postaci twardych kapsułek dojelitowych, stosowany doustnie, początkowo 120 mg, 2 razy na dobę, po 7 dniach 240 mg, 2 razy na dobę (zgodnie z ChPL Tecfidera®)</p>	
	<p>Interferon beta-1a w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce w dawce 44 µg <b>s.c.</b>, 3 razy w tygodniu (zgodnie z ChPL Rebif®)</p>	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Interferon beta-1b w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań w dawce 250 µg s.c. co drugi dzień (zgodnie z ChPL Betaferon® lub Extavia®)</p> <p>Peginterferon beta-1a w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, początkowo 63 µg s.c., następnie 94 µg s.c., ostatecznie 125 µg s.c. co 14 dni (zgodnie z ChPL Plegridy®)</p> <p>Octan glatirameru w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 20 mg s.c. raz na dobę (zgodnie z ChPL Copaxone® lub Remurel®) lub 40 mg 3 razy w tygodniu (zgodnie z ChPL Copaxone®) w odstępach co najmniej 48 godzin</p>	
Komparatory	<p>BSC, definiowane jako terapia niemodyfikująca przebieg choroby (zdefiniowane na podstawie badania ankietowego).</p> <p>Określone w badaniach włączonych w ramach II etapu jako placebo.</p> <p>Interferon beta-1a w podaniu <b>domięśniowym</b> w dawce 30 mikrogramów podawany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Avonex®.</p>	Niezgodne z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe zbieżne z punktami końcowymi analizowanymi w populacji RES RRMS w badaniach odnalezionych w II etapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rzuty choroby;</li> <li>⊗ progresja choroby;</li> <li>⊗ zmiany w obrazie MRI;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> Do analizy profilu bezpieczeństwa włączano wyniki dla szerszej populacji chorych – chorzy wcześniej nieleczeni (I linia<sup>29</sup>).</p>	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	<p>Badania <u>randomizowane</u> porównujące NAT, FD, GA, IFN beta-1b, IFN beta-1a s.c. lub PegIFN beta-1a z terapią stanowiącą wspólną referencję z badaniami włączonymi w II etapie przeglądu, w celu umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego.</p> <p>Badania, w których udział brało co najmniej <b>10</b> chorych przyjmujących oceniany lek.</p> <p>Publikacje <b>pełnotekstowe</b> w językach polskim lub angielskim</p>	<p>Badania kliniczne, na podstawie których nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z powodu braku homogenicznych badań dla wybranego komparatora.</p> <p>Badania przeprowadzone na mniej niż 10 chorych w grupie.</p> <p>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</p>

<sup>29</sup> W II etapie przeglądu, odnaleziono wyniki oceny profilu bezpieczeństwa jedynie dla chorych w I linii leczenia (populacja szersza od docelowej RES RRMS)

---

### 3.5.3. Badania włączone

#### 3.5.3.1. SOT RRMS

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 13 002 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji.

Włączono następujące badania:

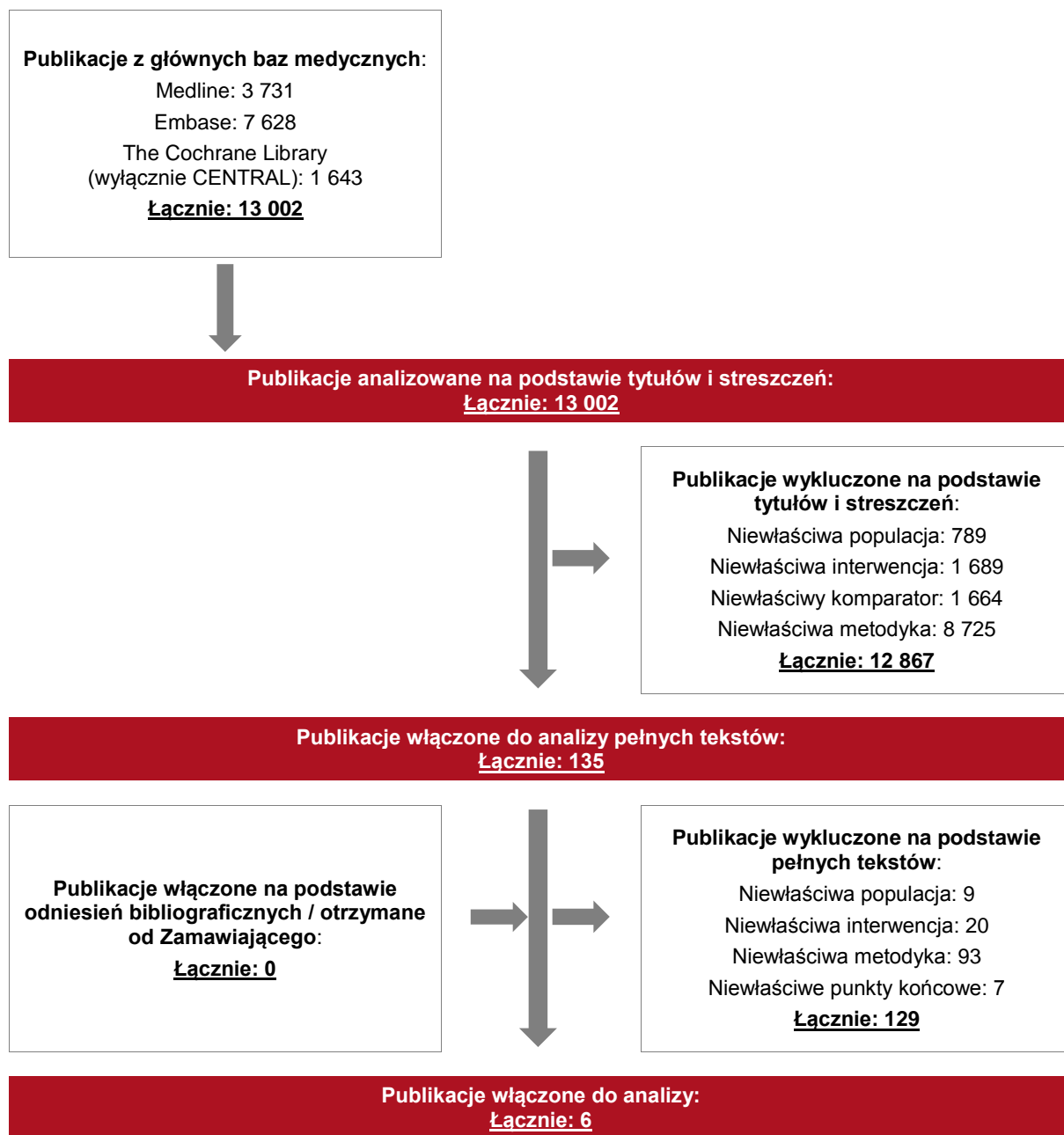
- ⊕ dla **IFN beta-1b**: badanie *Rio 2005* [79];
- ⊕ dla **GA**: badania: *Izquierdo 2015* [63], *XPERIENCIA-5* (publikacja *Arnal-Garcia 2014* [52]), *Ford 2006 / Johnson 2003* [60, 64], oraz *Sindic 2005* [80].

Nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie zestawienia względem pozostałych komparatorów – peginterferonu beta-1a, fumaranu dimetylu oraz interferonu beta-1a.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 4). 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 8.8.

---

**Rysunek 4.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (populacja SOT RRMS) – etap III**



Źródło: opracowane własne na podstawie [21]

### 3.5.3.2. RES RRMS

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 13 002 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje.

Włączono 1 badanie randomizowane *AFFIRM* (publikacja główna *Polman 2006* [75]) porównujące natalizumab z placebo, do którego z baz głównych włączono 1 publikację zawierającą wyniki dla populacji RES RRMS (publikacja *Hutchinson 2009* [62]), 1 publikację do opisu metodyki badania (publikacja *Kappos 2013* [70]). Ponadto w ramach przeglądu referencji włączono jeden dokument wydany w 2016 roku przez AOTMiT – *Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri® (natalizumab) we wskazaniu: Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna* (dalej nazywany jako *AWA 2016*), z którego wykorzystano upublicznione dane (dalej określane jako *AWA 2016* [51]). W badaniu *AFFIRM* nie podano informacji o statusie obecności przeciwciał anti-JCV u chorych.

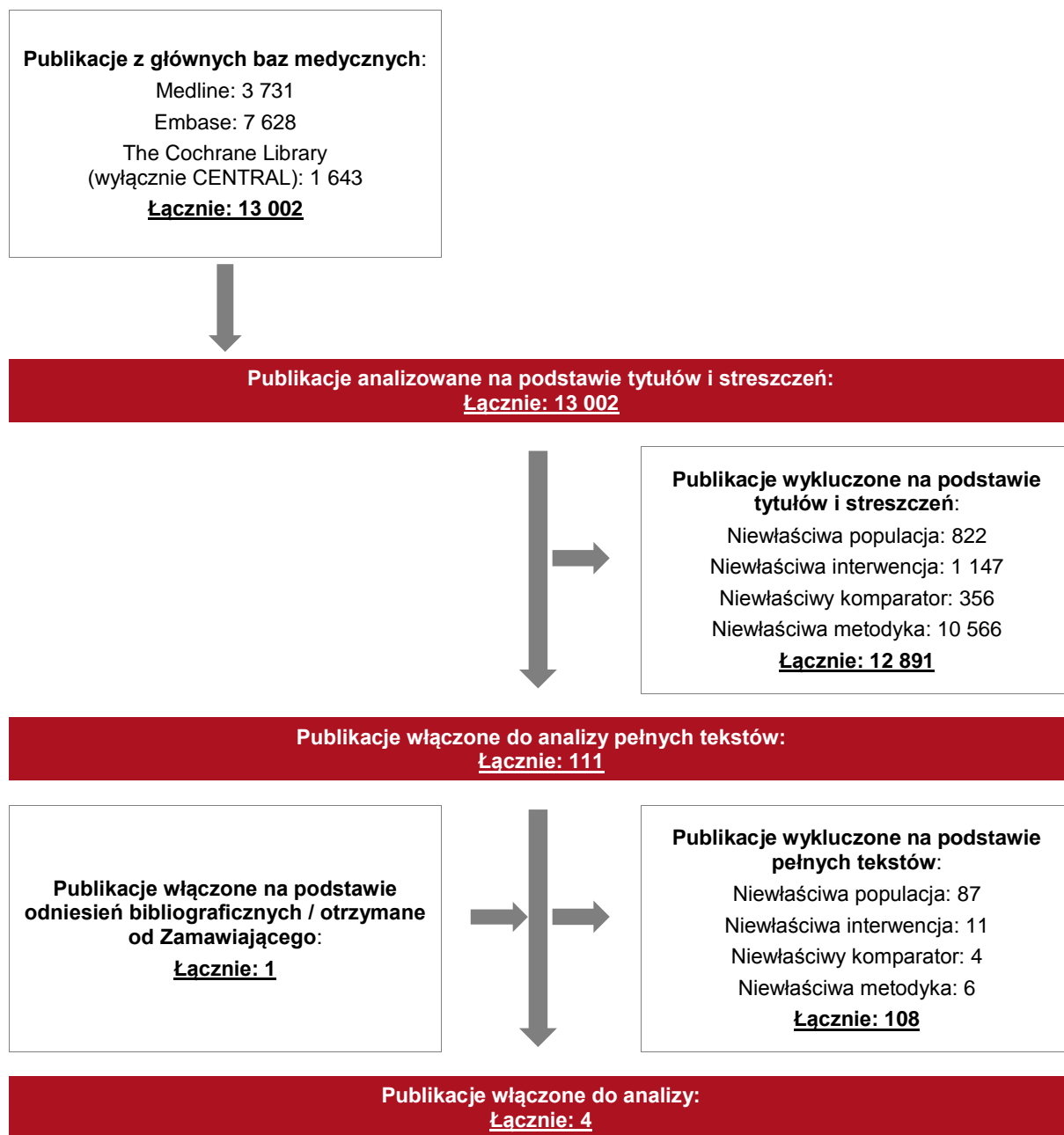
Powyższe badanie *AFFIRM* posłużyło do wykonania porównania pośredniego skuteczności fingolimodu z natalizumabem poprzez wspólną referencję, tj. BSC, w 24-miesięcznym okresie obserwacji.

Nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego względem pozostałych komparatorów, dla których nie było możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego – peginterferonu beta-1a, fumaranu dimetylu oraz octanu glatirameru.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 5). 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 8.8.



**Rysunek 5.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (populacja RES RRMS)**  
**– etap III**



Źródło: opracowane własne na podstawie [21]

### 3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [4]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [24]. W załączniku 8.9 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 189 i Tabela 190).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [13]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [28], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [31]. W załączniku 8.9 przedstawiono wzory skali (Tabela 191, Tabela 192, Tabela 193).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [13]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 8.9 (Tabela 195).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [10] (Tabela 194 w załączniku 8.9).

### 3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 19 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *CADTH 2013, Correale 2015, Del Santo 2012, English 2015, Fogarty 2016, Hadjigeorgiou 2013, Hegen 2016, Hutchinson 2014, La Mantia 2016, Mendes 2016, Menzin 2013, Oh 2013, Roskell 2012, Sanford 2014, Torkildsen 2016, Tramacere 2015, Tsivgoulis 2016, Wingerchuk 2014, Zintzaras 2012*.

---

Większość odnalezionych przeglądów spełnia 4 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook (4 przeglądy spełniają wszystkie 5 kryteriów: *CADTH 2013*, *Hutchinson 2014*, *La Mantia 2016* oraz *Tramacere 2015*).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, 11 przeglądów zakwalifikowano do kategorii IA, a pozostałe 8 do kategorii IB. Cele odnalezionych przeglądów były zróżnicowane i dotyczyły m.in. oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii w leczeniu chorych na MS, w tym fingolimodu.

Na podstawie skali AMSTAR dokonano oceny jakości powyższych przeglądów. Wykazano, że 3 przeglądy: *CADTH 2013*, *La Mantia 2016* oraz *Tramacere 2015* charakteryzują się wysoką jakością (odpowiednio 10, 11 i 11 na 11 możliwych do zdobycia punktów). Niemniej jednak większość przeglądów uznano za przeglądy o niskiej jakości (11 przeglądów): *Correale 2015*, *Del Santo 2012*, *English 2015*, *Hadjigeorgiou 2013*, *Hegen 2016*, *Menzin 2013*, *Oh 2013*, *Sanford 2014*, *Torkildsen 2016*, *Wingerchuj 2014* oraz *Zinzatras 2012*. W tym 2 z nich nie uzyskało żadnego punktu: *Hegen 2016* oraz *Torkildsen 2016* (szczegółowa ocena została zaprezentowana w załączniku 8.6).

Z uwagi na mnogość odnalezionych przeglądów systematycznych, zdecydowano się na przedstawienie wniosków jedynie z tych przeglądów, które zostały ocenione jako te o najwyższej jakości (według skali AMSTAR). Pozostałe przeglądy zostały scharakteryzowane w załączniku 8.5.

Wyniki przeglądu *CADTH 2013*, którego celem była ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej leków modyfikujących przebieg choroby (DMT, ang. *disease modifying therapy*) u chorych na RRMS, sugerują, iż wszystkie leki z tej grupy prowadzą do istotnej redukcji ARR u chorych (w porównaniu z brakiem leczenia). W przypadku FIN była to redukcja ARR o około 50%. W przeglądzie *La Mantia 2016* oceniano bezpieczeństwo oraz skuteczność FIN względem placebo oraz innych DMT (m.in. IFN beta-1a) w odniesieniu do redukcji aktywności choroby. Autorzy przeglądu wnioskuje o skuteczności fingolimodu zarówno względem PLC jak i IFN beta-1a w ocenie odsetka chorych, u których nie stwierdza się rzutu choroby w 24-miesięcznym okresie obserwacji. W obu przeglądach profil bezpieczeństwa FIN uznano za korzystny.

Celem przeglądu *Tramacere 2015* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa DMT (w tym FIN), a także utworzenie rankingu terapii stosowanych u chorych na RRMS w oparciu o

---

korzyści wynikające z leczenia oraz bezpieczeństwa terapii. Według autorów przeglądu, fingolimod, natalizumab oraz alemtuzumab stanowią najbardziej odpowiednią opcję terapeutyczną w zapobieganiu rzutów MS. Zwracają jednak uwagę na ograniczoność danych naukowych pozwalających na wnioskowanie wyłącznie w krótkim okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące. Pełna ocena bezpieczeństwa terapii powinna zostać przeprowadzona na podstawie odpowiednich kilkuletnich badań postmarketingowych.

W ramach ww. przeglądów systematycznych wysokiej jakości analizowano główne badania kliniczne dla fingolimodu tj.: badanie *FREEDOMS*, *FREEDOMS II* oraz *TRANSFORMS*.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 8.5.

## **3.8. Włączone badania pierwotne**

W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę włączonych do analizy badań pierwotnych.

Zestawienia badań dla populacji SOT i RES RRMS przedstawiono w oddzielnych opisach i tabelach.

### **3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych**

#### **3.8.1.1. SOT RRMS**

Do analizy dla populacji SOT włączono jedenaście badań. W ocenie działania fingolimodu wykorzystano sześć badań: dwa z nich to badania randomizowane podwójnie zaślepienie (*FREEDOMS* i *FREEDOMS II*), trzy to przedłużenia badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych (przedłużenie badania *FREEDOMS*, *LONGTERMS* oraz *TRANSFORMS*). Włączono również jedno badanie dotyczące bezpieczeństwa będące zintegrowaną analizą badań prospektywnych (*Kappos 2014*), które wykorzystano do uzupełnienia danych z badania *FREEDOMS* jak i do oceny długoterminowego bezpieczeństwa fingolimodu. W analizie terapii alternatywnych dla fingolimodu wykorzystano pięć badań: przedłużenie badania randomizowanego podwójnie zaślepionego (*Johnson 2003 / Ford 2006*), jedno badanie obserwacyjne, retrospektywne bez grupy kontrolnej (*XPERIENCIA-5*), jedno obserwacyjne, retrospektywne z grupą kontrolną (*Izquierdo 2015*), jedno badanie obserwacyjne, prospektywne z grupą kontrolną (*Rio 2005*) oraz jedno badanie obserwacyjne, prospektywne

---

bez grupy kontrolnej (*Sindic 2005*). Grupy kontrolne w tych badaniach nie były uwzględniane w analizie, gdyż nie spełniają kryteriów włączenia.

W badaniach: *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II* porównywano skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu względem BSC. W badaniu *LONGTERMS* analizowano długoterminową skuteczność fingolimodu. Z kolei w przedłużeniach do badań *FREEDOMS* i *TRANSFORMS* oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo opiniowanej technologii. W badaniu *Kappos 2014* oceniano profil bezpieczeństwa fingolimodu. W pozostałych badaniach włączonych do analizy oceniono skuteczność terapii stanowiących alternatywę dla FIN. W badaniach *XPERIENCIA-5*, *Johnson 2003 / Ford 2006* oraz *Sindic 2005* oceniano długoterminową skuteczność octanu glatirameru, w badaniu *Izquierdo 2015* porównano skuteczność GA względem innych terapii stosowanych w RRMS, natomiast w badaniu *Rio 2005* oceniano skuteczność interferonów beta. Badanie to zostało włączone do analizy pomimo tego, że różne interferony były analizowane łącznie. Uznano jednak, że badanie ma znaczną wartość merytoryczną dla analizy ze względu na długookresową ocenę komparatora. Trzeba jednak mieć na względzie, iż uzyskane wyniki należy interpretować z pewną dozą niepewności.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*), natomiast w przypadku badania *TRANSFORMS* wykazanie wyższości (*superiority*) dotyczyło tylko głównej części badania, w przedłużeniu chorzy rozpoczęli przyjmowanie FIN. Badania zostały zaklasyfikowane wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii (poszczególne kategorie przedstawiono w wierszach tabeli).

Wiarygodność publikacji dotyczących badań randomizowanych oceniono za pomocą skali Jadad na 4 punkty (*FREEDOMS II*) lub 5 punktów (*FREEDOMS*) spośród 5 możliwych do uzyskania punktów. Badania nierandomizowane oceniono za pomocą skali NOS i/lub NICE (oceny w tabeli).

W badaniach *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* okres obserwacji wynosił 24 miesiące. Natomiast okres obserwacji w poszczególnych badaniach włączonych do długoterminowej analizy działania FIN różnił się i wynosił od 48 do >84 miesięcy. W badaniach dla terapii alternatywnych okres obserwacji nie był krótszy niż 60 miesięcy (szczegółowe dane zamieszczono w tabeli).

---

We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego. W badaniu *FREEDOMS* wraz z przedłużeniem analizie poddano populację ITT (ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) oraz podgrupę chorych wcześniej leczonych. W badaniach *FREEDOMS II* i *TRANSFORMS* większość chorych to chorzy uprzednio leczeni, natomiast w badaniu *XPERIENCIA-5* wcześniejszej terapii poddana była jedynie część chorych. W pozostałych badaniach brakuje informacji o wcześniejszym leczeniu (jednak nie podano także że byli to chorzy nowozdiagnozowani).

Liczebność populacji (uwzględnianych w niniejszej analizie) we wszystkich badaniach była stosunkowo wysoka i dla poszczególnych badań wynosiła:

- ⊗ *FREEDOMS* – 843;
- ⊗ *FREEDOMS* (przedłużenie badania) – 486;
- ⊗ *FREEDOMS II* – 713;
- ⊗ *TRANSFORMS* (przedłużenie badania) – 356;
- ⊗ *LONGTERMS* – 281;
- ⊗ *Kappos 2014* – 3416;
- ⊗ *Johnson 2003 / Ford 2006* – 208;
- ⊗ *Rio 2005* – 348;
- ⊗ *Sindic 2005* – 134;
- ⊗ *XPERIENCIA-5* – 149;
- ⊗ *Izquierdo 2015* – 120.

W głównej części badania *FREEDOMS* chorych zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do 3 grup przyjmujących doustnie, raz dziennie odpowiednio FIN 0,5 mg, FIN 1,25 mg oraz PLC. Następnie (w przedłużeniu badania *FREEDOMS*) przeprowadzono rerandomizację chorych przyjmujących PLC w stosunku 1:1, po której wszyscy chorzy otrzymywali FIN 0,5 mg lub FIN 1,25 mg. W analizie uwzględniono tylko dane dotyczące fingolimodu w dawce 0,5 mg oraz PLC. Badanie sponsorowane było przez Novartis Pharma. Obejmowało 138 ośrodków w 22 krajach z całego świata.

W badaniu *FREEDOMS II* chorych przydzielono w stosunku 1:1:1 do grup stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg, 1,25 mg lub placebo. W analizie uwzględniono tylko dane dotyczące fingolimodu w dawce 0,5 mg oraz PLC. Badanie sponsorowane było przez Novartis

---

Pharma. Obejmowało 117 ośrodków w USA, Turcji, Polsce, Rumunii, Kanadzie, Austrii, Australii i Wielkiej Brytanii.

W badaniach *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* grupę kontrolną stanowiło PLC. Z uwagi na specyfikę choroby, chorym z MS standardowo podaje się BSC w razie potrzeby. Autorzy badań w których chorzy przyjmowali PLC przedstawiają porównania aktywnej interwencji względem PLC, pomimo tego, że chorzy przyjmowali leczenie wspomagające. Dlatego też w ramach zachowania spójności, w analizie zastosowane będzie nazewnictwo odpowiednie ze stosowanym w rzeczywistości leczeniem – BSC.

Badanie *Kappos 2014* dotyczyło oceny bezpieczeństwa FIN i stanowiło zintegrowaną analizę wyników badań prospektywnych *FREEDOMS*, *FREEDOMS II*, *TRANSFORMS*, badania 2 fazy oraz ich kontynuacji. Chorzy byli klasyfikowani do grup zgodnie z dawką fingolimodu stosowaną w badaniach uwzględnionych w analizie. Fingolimod podawano ostatecznie w dawce 0,5 mg, jednak wcześniej chorzy mogli przyjmować FIN w innych dawkach lub inne terapie. W badaniu II fazy chorzy przyjmowali fingolimod w dawce 5,0 mg, 1,25 mg lub PLC, a ostatecznie wszyscy przyjmowali FIN w dawce 0,5 mg. W badaniach III fazy chorzy początkowo zostali zrandomizowani do FIN w dawce 1,25 mg, 0,5 mg, IFN beta-1a lub PLC, w czasie kontynuacji badań wszyscy chorzy przyjmowali ostatecznie FIN w dawce 0,5 mg. Sponsorem badania była firma Novartis Pharma AG.

W głównej części badania *TRANSFORMS* chorych zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do 3 grup przyjmujących raz dziennie, doustnie, odpowiednio FIN 0,5 mg, FIN 1,25 mg oraz raz w tygodniu IFN beta-1a 30 µg i.m. Następnie (w przedłużeniu badania *TRANSFORMS*) przeprowadzono rerandomizację chorych przyjmujących IFN beta-1a (w stosunku 1:1), po której wszyscy chorzy otrzymywali FIN 0,5 mg (N=167) lub FIN 1,25 mg (N=174), przy czym utrzymano zaślepienie. Zaślepienie trwało do momentu ukończenia głównej części badania przez wszystkich chorych. Maskowanie dawki trwało do momentu wprowadzenia poprawek do protokołu w 2009 roku, w związku z decyzją Novartis o zaprzestaniu podawania chorym FIN w dawce 1,25 mg. Następnie wszyscy chorzy otrzymywali FIN w dawce 0,5 mg, aż do ukończenia przedłużonej części badania. W analizie wykorzystano jedynie przedłużenie badania. Sponsorem badania prowadzonego w 172 ośrodkach (18 państw) była firma Novartis Pharma.

W głównej części badania *LONGTERMS* chorych zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do 3 grup przyjmujących raz dziennie, doustnie, odpowiednio FIN 5,0 mg, FIN 1,25 mg oraz PLC.

---

---

Następnie przeprowadzono rerandomizację chorych przyjmujących PLC (w stosunku 1:1), po której wszyscy chorzy otrzymywali FIN 5,0 mg lub FIN 1,25 mg. Kolejnym etapem badania było odśledzenie, po którym wszyscy chorzy otrzymywali FIN 1,25 mg, po czym wszyscy chorzy rozpoczęli przyjmowanie FIN 0,5 mg. W analizie wykorzystano jedynie przedłużenie badania. Badanie zasponsorowane zostało przez Novartis Pharma. Przeprowadzono je w 32 ośrodkach – w 10 krajach europejskich i Kanadzie.

W badaniu *XPERIENCIA-5* chorzy byli leczeni przez co najmniej 5 lat octanem glatirameru (Copaxone®, TevaPharmaceuticals Ltd.). Sposób podania i dawkowanie były zgodne z praktyką (nie przedstawiono jednak szczegółowych danych na temat zastosowanej dawki leku). Sponsorem badania jest Teva Pharma Spain, a objęło ono 28 hiszpańskich ośrodków.

W badaniu *Izquierdo 2015* chorych przydzielono do grup zgodnie z zastosowaną interwencją (GA vs inna niż GA). Chorzy byli leczeni octanem glatirameru (Copaxone®, Teva Pharmaceuticals Ltd.). Sposób podania i dawkowanie zgodne były z praktyką (nie przedstawiono jednak szczegółowych danych na temat zastosowanej dawki leku). Komparatorem były inne produkty stosowane w leczeniu RRMS, m.in. interferon beta-1a (38,8%), interferon beta-1b (17,7%), fingolimod (16,5%), natalizumab (15,9%), mitoksantron (6,5%) i inne, takie jak alemtuzumab, amantadyna, azatiopryna i kortykosteroidy (4,7% chorych). To jednoośrodkowe badanie przeprowadzone w Hiszpanii zostało sfinansowane przez Teva Pharma S.L.U. oraz częściowo Asociacion Neuroinvest.

W głównej części badania *Johnson 2003 / Ford 2006* chorych zrandomizowano do 2 grup przyjmujących GA oraz PLC, a następnie kontynuowali oni leczenie w ramach badania otwartego, w którym poddani zostali terapii GA. W analizie wykorzystano jedynie przedłużenie tego badania. Przeprowadzone ono było w 11 ośrodkach w USA, a zasponsorowane przez Federal Food and Drug Administration Orphan Drug Program No. FD-4000559-01, the National Multiple Sclerosis Society no. RG 2202-A-6 i TevaPharmaceutical Industries Ltd., Petah Tiqva, Israel. Otwarta faza badania finansowana była również przez Teva Pharmaceuticals USA, Kulpsville, Pennsylvania i Teva Neuroscience, Kansas City, Missouri.

W badaniu *Rio 2005* chorzy przyjmowali (w zależności od grupy) interferony: Betaferon®, Avonex® lub Rebif®. Sposób podania i dawkowanie były zgodne z praktyką, nie przedstawiono jednak szczegółowych danych na temat stosowanych dawek. Sponsorem tego jednoośrodkowego badania prowadzonego w Hiszpanii był FEM (Fundació Esclerosi Multiple) i Red CIEN (instytucje częściowo wspierające ośrodek badawczy).

---



---

W badaniu *Sindic 2005*, obejmującym 15 belgijskich ośrodków, chorzy przyjmowali octan glatirameru (Copaxone®, Pharmaceutical Industries Ltd.) w dawce 20 mg /dobę s.c. Badanie nie było sponsorowane przez żadne zewnętrzne źródło.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 8.6).

Tabela 6.

Charakterystyka badań włączonych do analizy wykonanej dla populacji SOT RRMS

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>Badania dla FIN</b>							
<i>FREEDOMS</i>	RCT, podwójnie zaślepione; IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	Okres obserwacji: 24 miesiące	Stabilni neurologicznie, dorośli chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, rozpoznaną wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2005 roku, ze stanem niesprawności wg skali EDSS: 0,0-5,5 oraz $\geq 1$ rzutem choroby w czasie ostatniego roku lub $\geq 2$ rzuty w czasie dwóch lat.	Grupa badana: FIN 0,5: N=425 Grupa kontrolna: PLC: N=418	Fingolimod podawany p.o. w dawce 0,5 mg raz na dobę. Fingolimod podawany p.o. w dawce 1,25mg raz na dobę*.	Placebo podawane p.o. raz na dobę.
<i>FREEDOMS (przedłużenie badania)</i>	Przedłużenie RCT, podwójnie zaślepionego; IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	Okres obserwacji przedłużenia badania: 48 miesięcy	Stabilni neurologicznie, dorośli chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, rozpoznaną wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2005 roku, ze stanem niesprawności wg skali EDSS: 0,0-5,5 oraz $\geq 1$ rzutem choroby w czasie ostatniego roku lub $\geq 2$ rzuty w czasie dwóch lat, którzy ukończyli pierwszą część badania.	Grupa badana: FIN 0,5: N=331 PLC / FIN 0,5 N=155** Grupa kontrolna*: FIN 1,25 N=289 PLC / FIN 1,25 N=145	Fingolimod podawany p.o. w dawce 0,5 mg raz na dobę. Oraz PLC / FIN 0,5 mg raz na dobę**.	Fingolimod podawany p.o. w dawce 1,25 mg raz na dobę*. Oraz PLC / FIN 1,25 mg raz na dobę*.
<i>FREEDOMS II</i>	RCT, podwójnie zaślepione; IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 4/5	Okres obserwacji: 24 miesiące	Dorośli chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, rozpoznaną wg kryteriów diagnostycznych	Grupa badana: FIN 0,5 N=358 Grupa kontrolna: PLC N=355	Fingolimod podawany p.o. w dawce 0,5 mg raz na dobę.	Placebo podawane p.o. raz na dobę.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				McDonalda z 2005 roku, ze stanem niesprawności wg skali EDSS: 0,0-5,5, którzy przebyli $\geq 1$ rzut choroby w czasie ostatniego roku lub $\geq 2$ rzuty w czasie ostatnich 2 lat. Ponadto, do badania włączono chorych, u których w czasie 30 dni przed randomizacją nie wystąpił rzut choroby, ani nie zastosowano terapii glikokortykosteroidami (GKS). Chorzy mogli być wcześniej leczeni lub nieleczeni, jednak w przypadku chorych wcześniej leczonych wymagane było zakończenie poprzedniej terapii IFN beta lub GA co najmniej 3 miesiące przed randomizacją, terapia NAT powinna być zakończona co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.		Fingolimod podawany p.o. w dawce 1,25 mg raz na dobę*.	
<i>Kappos 2014</i>	Zintegrowana analiza badań prospektywnych; ocena według klasyfikacji AOTMIT nie jest możliwa; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Ocena w skali NICE nie jest możliwa.	Okres obserwacji wynosił do 60 miesięcy.	Dorośli chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozlanego, rozpoznaną wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2001 roku, ze stanem niesprawności wg skali EDSS: 0,0-6,0, co najmniej 1 zmianą oznaczoną za pomocą gadolinu (Gd)	Grupa badana N=3553	Fingolimod w dawce 0,5 mg, wcześniej chorzy mogli przyjmować FIN w innych dawkach lub inne terapie.	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				zidentyfikowaną za pomocą badania MRI w fazie przesiewowej oraz co najmniej 1 rzutem choroby stwierdzonym w roku poprzedzającym lub co najmniej 2 rzuty w czasie 2 lat poprzedzających kwalifikację.			
<b>TRANSFORMS</b> (przedłużenie badania)	RCT, podwójnie zaślepione (wykorzystano przedłużenie badania); IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	Główna część badania (RCT): 12 miesięcy; Przedłużenie badania: do 54 miesięcy	Dorośli chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, rozpoznaną wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2005 roku, ze stanem niesprawności wg skali EDSS: 0,0-5,5 oraz $\geq 1$ rzutem choroby w czasie ostatniego roku lub $\geq 2$ rzuty w czasie dwóch lat.	N=356	Fingolimod podawany p.o. w dawce 0,5 mg raz na dobę. Oraz IFN / FIN 0,5 mg raz na dobę**	Fingolimod podawany p.o. w dawce 1,25 mg raz na dobę (w tym grupa wcześniej przyjmująca IFN)*

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>LONGTERMS</b>	Główna część badania – RCT, podwójnie zaślepione; Przedłużenie badania – nRCT, odślepienie; IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	Obserwacja trwała ponad 84 miesiące	Stabilni neurologicznie, dorośli chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, rozpoznaną wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2001 roku, ze stanem niesprawności wg skali EDSS: 0,0-6,0.	Grupa badana: N=281	Wszyscy chorzy przyjmowali ostatecznie fingolimod p.o. w dawce 0,5 mg raz na dobę. Wcześniej chorzy przyjmowali fingolimod w dawce 5,0 mg, 1,25 mg lub PLC.	
<b>Badania dla komparatorów</b>							
<b>XPERIENCIA-5</b>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne bez grupy kontrolnej; IVC; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8	Chorych obserwowano co najmniej 5 lat. Średni okres obserwacji to	Dorośli chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, leczeni GA przez co najmniej 5 lat.	Grupa badana: N=149	Octan glatirameru podawany i dawkowany zgodnie z praktyką (nie przedstawiono szczegółowych danych na temat	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			6,9 roku (SD <sup>30</sup> : 1,4).			zastosowanej dawki leku).	
<i>Izquierdo 2015</i>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne z grupą kontrolną; IIID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NOS: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Dobór próby: ***</li> <li>⊕ Porównywalność: **</li> <li>⊕ Punkt końcowy: ***</li> </ul>	Średni okres obserwacji w grupie GA to 81,1 miesiąca (SD: 51,8), natomiast w grupie nie-GA – 92,4 miesiąca (SD: 60,2).	Chorzy włączeni do bazy danych Oddziału neurologii szpitala uniwersyteckiego Virgen Macarena (Sewilla, Hiszpania) do 1 października 2012 r., leczeni GA lub po zmianie leczenia z GA na inny lek.	Grupa badana: N=120 Grupa kontrolna <sup>^</sup> : N=60	Octan glatirameru podawany i dawkowany zgodnie z praktyką (nie przedstawiono szczegółowych danych na temat zastosowanej dawki leku).	Inne produkty stosowane w leczeniu MS, m.in. interferon beta-1a, interferon beta-1b, fingolimod, natalizumab, mitoksantron i inne, takie jak alemtuzumab, amantadyna, azatiopryna i kortykosteroidu. Nie przedstawiono szczegółowych danych na temat dawkowania, ani drogi podania leków <sup>^</sup> .
<i>Johnson 2003 / Ford 2006</i>	Kontynuacja RCT, podwójnie zaślepionego; IIA (na podstawie głównej części badania);	Skala Jadad: 5/5	Główna część badania trwała 24 miesiące. Maksymalny czas obserwacji w	Dorośli chorzy na stwardnienie rozsiane, rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych Posera lub na podstawie wyników badań laboratoryjnych, ze stanem niesprawności wg skali EDSS: 0,0-5,0,	Grupa badana: N=101	Octan glatirameru podawany s.c. w dawce 20 mg raz na dobę.	n/d

<sup>30</sup> ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	<i>superiority</i> (na podstawie głównej części badania), n/d (dla kontynuacji badania)		zależności od publikacji: <i>Johnson 2003</i> – 6 lat, <i>Ford 2006</i> – 10 lat.	pierwszym rzutem stwierdzonym co najmniej 1 rok przed randomizacją. Do badania włączono chorych stabilnych neurologicznie lub nieprzyjmujących kortykosteroidów przez co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania.			
<i>Rio 2005</i>	Obserwacyjne, prospektywne bez grupy kontrolnej; IIIB; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NOS: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Dobór próby: ***</li> <li>⊕ Porównywalność: *</li> <li>⊕ Punkt końcowy: ***</li> </ul>	Średni czas trwania badania: 48, 3 miesiąca (SD: 28,7); W analizie uwzględniono chorych, którzy ukończyli co najmniej pięcioletni okres obserwacji.	Chorzy na stwardnienie rozsiane, rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych Posera, ze stanem niesprawności wg skali EDSS: 0,0-5,5, którzy rozpoczęli leczenie IFN ze względu na aktywną chorobę (RRMS) z 2 lub większą liczbą rzutów w czasie ostatnich 2 lat.	<u>Populacja ogólna</u> Grupa badana: N=495 <u>Chorzy, którzy ukończyli co najmniej pięcioletni okres obserwacji:</u> Grupa badana: N=348 (w publikacji nie podano liczebności dla poszczególnych interferonów)	Betaferon®. Sposób podania i dawkowanie zgodne z praktyką, nie przedstawiono szczegółowych danych na temat stosowanych dawek.	Avonex® lub Rebif®. Sposób podania i dawkowanie zgodne z praktyką, nie przedstawiono szczegółowych danych na temat stosowanych dawek.
<i>Sindic 2005</i>	Obserwacyjne, prospektywne bez grupy kontrolnej; IVC; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 6/8	Średni czas leczenia: 69 miesięcy (zakres 2-88 miesięcy)	Dorośli chorzy z pewnym rozpoznaniem MS zgodnie z kryteriami Posera oraz ze stanem niesprawności wg skali EDSS poniżej 6,0 punktów.	Grupa badana: N=350 Wyniki przedstawiono dla N=134	Octan glatirameru podawany s.c. w dawce 20 mg raz na dobę.	n/d

^z uwagi na przyjęte kryterium komparatora, nie został uwzględniony w analizie.

---

\*dawka FIN 1,25 mg nie została uwzględniona w analizie, gdyż nie spełnia kryteriów interwencji

\*\* grupa ta nie została włączona do analizy, ponieważ w tej samej publikacji przedstawiono dane o wyższej wiarygodności, czyli dla chorych kontynuujących leczenie FIN 0,5 mg



### 3.8.1.2. RES RRMS

Do analizy włączono cztery badania. Trzy z nich są badaniami randomizowanymi podwójnie zaślepienymi (*FREEDOMS*, *TRANSFORMS* oraz *AFFIRM*), natomiast badanie *Prosperini 2016* to badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloramienne. W badaniach *FREEDOMS* i *TRANSFORMS* porównywano skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu względem odpowiednio: placebo i interferonu beta-1a. W badaniu *Prosperini 2016* w przypadku grupy chorych z populacji RES RRMS (w badaniu jako grupa B) porównywano skuteczność fingolimodu względem natalizumabu lub interferonu beta (IFN beta-1a lub IFN beta-1b). Z tego badania, z uwagi na przyjęte kryteria włączenia do analizy, nie włączono grupy A, w której uczestniczyli chorzy z RRMS. W badaniu *AFFIRM* oceniano skuteczność natalizumabu względem placebo (posłużyło ono do wykonania porównania pośredniego skuteczności FIN vs NAT, wspólną referencję stanowiło BSC).

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w randomizowanych badaniach *AFFIRM*, *FREEDOMS* i *TRANSFORMS* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania te zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii (z wyjątkiem badania *Prosperini 2016*, które zostało zaklasyfikowane do kategorii IIID). Wiarygodność wszystkich publikacji badań randomizowanych (*AFFIRM*, *FREEDOMS* oraz *TRANSFORMS*) oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów. Badanie *Prosperini 2016* oceniono w skali NOS, wg której przyznano 4, 2 oraz 3 gwiazdki w ocenie doboru próby, porównywalności oraz punktów końcowych.

Okres obserwacji w każdym z badań wynosił 24 miesiące (z wyjątkiem badania *TRANSFORMS*, gdzie główna część badania trwała 12 miesięcy).

Liczebność populacji we wszystkich badaniach dla grup ocenianych w ramach niniejszej analizy wynosiła:

- ⊕ *FREEDOMS* – 843 chorych (RES RRMS – FIN: 48, PLC: 37; chorzy w pierwszej linii – FIN: 244, PLC: 249);
- ⊕ *TRANSFORMS* – 1298 chorych (RES RRMS – FIN: 27, PLC: 30; chorzy w pierwszej linii – FIN: 184, PLC: 186);
- ⊕ *Prosperini 2016* – 216 chorych (FIN: 63, NAT: 60, IFN beta: 93);
- ⊕ *AFFIRM* – 942 chorych (RES RRMS – NAT: 148, PLC: 61).

We wszystkich badaniach uczestniczyli uprzednio nieleczeni chorzy na RES RRMS ( $\geq 2$  rzuty choroby w czasie ostatniego roku oraz  $\geq 1$  zmiana demielinizacyjna ulegająca wzmocnieniu po podaniu Gd w obrazie MRI). Niemniej jednak w badaniach RCT stanowili oni wyłącznie niewielką podgrupę wszystkich chorych włączonych do analizy (w badaniu *FREEDOMS* analizowani wyłącznie w ramach analizy *post-hoc*). W ramach oceny profilu bezpieczeństwa analizowaną grupę chorych stanowili wszyscy chorzy z badań, otrzymujący terapię w ramach I linii leczenia (rozszerzenie analizowanej populacji z uwagi na brak danych dla chorych na RES RRMS – zgodnie z wytycznymi AOTMiT).

W głównej części badania *FREEDOMS* chorych zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do 3 grup przyjmujących doustnie, raz dziennie odpowiednio FIN 0,5 mg, FIN 1,25 mg oraz PLC. W analizie uwzględniono tylko dane dotyczące fingolimodu w dawce 0,5 mg oraz PLC. W badaniu *FREEDOMS* grupę kontrolną stanowiło PLC. Autorzy badań w których chorzy przyjmowali PLC przedstawiają porównania aktywnej interwencji względem PLC, pomimo tego, że chorzy przyjmowali leczenie wspomagające. Dlatego też w ramach zachowania spójności, w analizie zastosowane będzie nazewnictwo odpowiednie z leczeniem stosowanym w rzeczywistości – BSC.

Badanie *FREEDOMS* sponsorowane było przez Novartis Pharma. Obejmowało 138 ośrodków w 22 krajach z całego świata.

W badaniu *Prosperini 2016*, obejmującym 8 włoskich ośrodków, w ramach populacji RES RRMS oceniano chorych, którzy jako pierwsze leczenie otrzymali natalizumab, fingolimod lub wysokodawkową terapię interferonem beta-1b lub interferonem beta-1a. Oba interferony oceniano łącznie w ramach jednego z ramion. Badanie nie było sponsorowane przez żadne zewnętrzne źródło.

W głównej części badania *TRANSFORMS* chorych zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do 3 grup przyjmujących raz dziennie, doustnie, odpowiednio FIN 0,5 mg, FIN 1,25 mg oraz raz w tygodniu IFN beta-1a 30  $\mu$ g i.m. W analizie uwzględniono tylko dane dotyczące fingolimodu w dawce 0,5 mg oraz IFN beta-1a. Sponsorem badania prowadzonego w 172 ośrodkach (18 państw) była firma Novartis Pharma.

W badaniu *AFFIRM* natalizumab (w dawce 300 mg) lub placebo podawano dożylnie co 4 tygodnie. Badanie przeprowadzono w 99 ośrodkach w Europie, Ameryce Północnej i Australii i było sponsorowane przez Biogen Idec and Elan Pharmaceuticals.

---

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (rozdział 8.6).

---

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy wykonanej dla populacji RES RRMS**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>Badania dla FIN</b>							
<b>FREEDOMS</b>	RCT, podwójnie zaślepione; IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	Okres obserwacji: 24 miesiące	Dorośli chorzy na RRMS, ze stanem niesprawności wg skali EDSS: 0,0-5,5 oraz $\geq 1$ rzutem choroby w czasie ostatniego roku lub $\geq 2$ rzutami w czasie dwóch lat.	<p><u>Populacja ogólna</u><sup>^</sup>:</p> <p>Grupa badana: N=425 Grupa kontrolna: N=418 Grupa FIN 1,25: N=429*</p> <p><u>Chorzy na RES RRMS:</u></p> <p>Grupa badana: N=48 Grupa kontrolna: N=37 Grupa FIN 1,25: N=30*</p> <p><u>Chorzy uprzednio nieleczeni (I linia):</u></p> <p>Grupa badana: N=244 Grupa kontrolna: N=249 Grupa FIN 1,25: N=259*</p>	<p>Fingolimod p.o.wdawce 0,5 mg raz na dobę. Fingolimod p.o. w dawce 1,25 mg raz/dobę *</p>	<p>Placebo p.o.raz/dobę.</p>
<b>TRANSFORMS</b>	RCT, podwójnie zaślepione; IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	Okres obserwacji: 12 miesięcy	Dorośli chorzy na RRMS, ze stanem niesprawności wg skali EDSS: 0,0-5,5 oraz $\geq 1$ rzutem choroby w czasie ostatniego roku lub $\geq 2$ rzutami w czasie dwóch lat.	<p><u>Populacja ogólna</u><sup>^</sup>:</p> <p>Grupa badana: N=431 Grupa kontrolna: N=435 Grupa FIN 1,25=426*</p> <p><u>Populacja RES RRMS:</u></p> <p>Grupa badana: N=27 Grupa kontrolna: N=30</p> <p><u>Chorzy uprzednio nieleczeni (I linia):</u></p> <p>Grupa badana: N=184 Grupa kontrolna: N=186 Grupa FIN 1,25=170*</p>	<p>Fingolimod p.o.w dawce 0,5 mg raz na dobę. Fingolimod p.o. w dawce 1,25mg raz/dobę *</p>	<p>Interferon beta-1a i.m. w dawce 30 <math>\mu</math>g raz na tydzień.</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Prosperini 2016	Obserwacyjne, retrospektywne wieloramienne; IIID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NOS (ocena badań kohortowych): <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Dobór próby: ****;</li> <li>⊗ Porównywalność: **;</li> <li>⊗ Punkt końcowy: ***.</li> </ul>	Okres obserwacji: 24 miesiące	<p><u>Grupa RES RRMS:</u>            Chorzy na RRMS, wcześniej nieleczeni DMT, którzy przebyli ≥2 rzuty w ciągu ostatniego roku oraz z co najmniej 1 zmianą ulegającą wzmocnieniu po podaniu Gd w obrazach MRI. Włączono chorych leczonych NAT, FIN, IFN beta-1a lub IFN beta-1b. W badaniu oceniano również grupę A (populacja SOT RRMS)**</p>	<p><u>Populacja RES RRMS:</u>            Grupa badana: N= 63            Grupy kontrolne:            NAT: N=60            IFN beta: N=93</p> <p><u>Populacja RES RRMS dopasowana:</u>            Grupa badana: N= 40            Grupy kontrolne:            NAT: N=40            IFN beta: N=40</p>	Fingolimod.	Natalizumab IFN beta (interferon beta-1a s.c. w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu, interferon beta-1b s.c. w dawce 250 µg co drugi dzień) – oceniano łącznie Grupa SOT RRMS (grupa A): NAT, IFN beta lub octan glatirameru**.
						W opisie dla dawkowania FIN i NAT, w publikacji podano jedynie odwołanie do włoskich wytycznych klinicznych stosowania NAT z 2011 roku <sup>31</sup> .	

<sup>31</sup> W wytycznych tych nie podano zaleceń co do dawkowania leków, a jedynie odniesiono się do specyfiki stosowania natalizumabu [9]

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<b>Badania dla komparatorów</b>							
<i>AFFIRM</i>	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	Okres obserwacji: 24 miesiące	Dorośli chorzy na RRMS, ze stanem niesprawności wg skali EDSS: 0,0-5,0, zmianami demielinizacyjnymi związanymi z rozwojem MS stwierdzonymi w czasie badania MRI czaszki oraz ≥1 potwierdzonym w dokumentacji medycznej rzutem choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.	<u>Populacja ogólna<sup>^</sup>:</u> Grupa badana: N=627 Grupa kontrolna: N=315 <u>Populacja RES RRMS:</u> Grupa badana: N=148 Grupa kontrolna: N=61	Natalizumab i.v. (łac. <i>intravenous</i> – dożylnie) w dawce 300 mg co 4 tygodnie.  <u>Leczenie wspomagające:</u> metyloprednizolon 1000 mg/dobę, 3-5 dni (w przypadku rzutu choroby) oraz terapia ratunkowa.	Placebo i.v. co 4 tygodnie.

<sup>^</sup>z uwagi na przyjęte kryterium populacji, w analizie dla RES RRMS nie uwzględniono danych dla populacji ogólnej

\*dawka FIN1,25 mg nie została uwzględniona w analizie, gdyż nie spełnia kryteriów interwencji

\*\*z uwagi na przyjęte kryterium populacji i metodyki, grupa ta nie została włączona do analizy

### 3.8.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach, ani uwzględniany w analizie. Nie opisywano także punktów końcowych, na podstawie których nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego lub zestawienia wyników badań.

Opisy punktów końcowych dla populacji SOT i RES RRMS przedstawiono w oddzielnych tabelach. Definicje punktów końcowych zaprezentowano w jednej, zbiorczej tabeli.

W ramach analizy skuteczności, w populacji SOT, oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia (oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D, ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions*);
- ⊗ rzuty choroby (m.in. roczna częstość rzutów);
- ⊗ zmiany w obrazie MRI (m.in. ocena ognisk demielinizacyjnych po wzmocnieniu gadolinem);
- ⊗ progresja choroby (m.in. ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS);
- ⊗ ocena bezpieczeństwa.

Z kolei w populacji RES RRMS oceniano:

- ⊗ złożony punkt końcowy NEDA-3 (ang. *no evidence of disease activity 3* – brak aktywności choroby oceniany za pomocą 3 miar);
- ⊗ rzuty choroby (m.in. roczna częstość rzutów);
- ⊗ zmiany w obrazie MRI (m.in. ocena ognisk demielinizacyjnych po wzmocnieniu gadolinem);
- ⊗ progresja choroby (m.in. ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS);
- ⊗ ocena bezpieczeństwa – chorzy w I linii leczenia.

---

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT<sup>32</sup> poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

---

<sup>32</sup> 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

---



**Tabela 7.**

**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy dla populacji SOT wraz z okresem obserwacji uwzględnionym w analizie**

Punkt końcowy		Fingolimod						IFN beta-1b	Octan glatirameru					
		<i>FREEDOMS</i>	<i>FREEDOMS II</i>	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i>	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i>	<i>LONGTERMS</i>	<i>Kappos 2014*</i>	<i>Rio 2005</i>	<i>XPERIENCIA-5</i>	<i>Johnson 2003</i>	<i>Ford 2006</i>	<i>Izquierdo 2015</i>	<i>Sindic 2005</i>	
<b>SKUTECZNOŚĆ</b>														
<b>Jakość życia</b>														
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D	EQ-5D	X	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	EQ-5D VAS <sup>33</sup>	X	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Rzuty choroby</b>														
ARR		Ocenia -no w czasie 24 m-cy	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	Ocenia -no w czasie 48 m-cy	Ocenia -no w czasie 54 m-cy	Ocenia -no w czasie > 84 m-cy	X	Ocenia -no w czasie 60 m-cy	Ocenia -no w czasie 72 m-cy	X	Ocenia -no w czasie 84 m-cy	Ocenia -no w czasie 81,1 m-ca	X	

<sup>33</sup> ang. *Visual analogue scale* – wizualna skala analogowa

Punkt końcowy	Fingolimod						IFN beta-1b	Octan glatirameru				
	<i>FREEDOMS</i>	<i>FREEDOMS II</i>	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i>	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i>	<i>LONGTERMS</i>	<i>Kappos 2014*</i>	<i>Rio 2005</i>	<i>XPERIENCIA-5</i>	<i>Johnson 2003</i>	<i>Ford 2006</i>	<i>Izquierdo 2015</i>	<i>Sindic 2005</i>
ARR (analiza w podgrupach)	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Czas do wystąpienia rzutu choroby	Ocenia -no, wynik estymowany	Ocenia -no, wynik estymowany	X	Ocenia -no w czasie 54 m-cy	Ocenia -no w czasie > 84 m-cy	X	X	Ocenia -no w czasie 72 m-cy	Ocenia -no w czasie 72 m-cy	X	X	X
Występowanie rzutów choroby	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rekonwalescencja po wystąpieniu rzutu choroby	X	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>												
Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	X	Ocenia -no w czasie 54 m-cy	Ocenia -no w czasie > 84 m-cy	X	X	X	X	X	X	X



Punkt końcowy	Fingolimod						IFN beta-1b	Octan glatirameru				
	<i>FREEDOMS</i>	<i>FREEDOMS II</i>	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i>	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i>	<i>LONGTERMS</i>	<i>Kappos 2014*</i>	<i>Rio 2005</i>	<i>XPERIENCIA-5</i>	<i>Johnson 2003</i>	<i>Ford 2006</i>	<i>Izquierdo 2015</i>	<i>Sindic 2005</i>
Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	X	X	Ocenia -no w czasie > 84 m-cy	X	X	X	X	X	X	X
Ocena hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Średnia zmiana objętości mózgu	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	Ocenia -no w czasie 48 m-cy	Ocenia -no w czasie 54 m-cy	Ocenia -no w czasie > 84 m-cy	X	X	X	X	X	X	X



Punkt końcowy		Fingolimod						IFN beta-1b	Octan glatirameru				
		<i>FREEDOMS</i>	<i>FREEDOMS II</i>	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i>	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i>	<i>LONGTERMS</i>	<i>Kappos 2014*</i>	<i>Rio 2005</i>	<i>XPERIENCIA-5</i>	<i>Johnson 2003</i>	<i>Ford 2006</i>	<i>Izquierdo 2015</i>	<i>Sindic 2005</i>
	w skali MSFC	Ocenia-no w czasie 24 m-cy	Ocenia-no w czasie 24 m-cy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Redukcja niesprawności na podstawie EDSS		X	X	X	X	Ocenia-no w czasie > 84 m-cy	X	X	X	X	X	X	Ocenia-no w czasie 69 m-cy
Brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS		X	X	X	X	Ocenia-no w czasie > 84 m-cy	X	X	X	X	X	X	Ocenia-no w czasie 69 m-cy
Redukcja lub brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS		X	X	X	X	Ocenia-no w czasie > 84 m-cy	X	X	X	Ocenia-no w czasie 72 m-cy	X	Ocenia-no w czasie 81,1 m-ca	Ocenia-no w czasie 69 m-cy
Postęp niesprawności na podstawie EDSS		X	X	X	X	Ocenia-no w czasie > 84 m-cy	X	X	X	Ocenia-no w czasie 72 m-cy	X	Ocenia-no w czasie 81,1 m-ca	Ocenia-no w czasie 69 m-cy

Punkt końcowy	Fingolimod						IFN beta-1b	Octan glatirameru				
	<i>FREEDOMS</i>	<i>FREEDOMS II</i>	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i>	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i>	<i>LONGTERMS</i>	<i>Kappos 2014*</i>	<i>Rio 2005</i>	<i>XPERIENCIA-5</i>	<i>Johnson 2003</i>	<i>Ford 2006</i>	<i>Izquierdo 2015</i>	<i>Sindic 2005</i>
<b>BEZPIECZEŃSTWO</b>												
Profil bezpieczeństwa	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	Ocenia -no w czasie 24 m-cy	Ocenia -no w czasie 48 m-cy	Ocenia -no w czasie 42 m-cy	Ocenia -no w czasie > 84 m-cy	Ocenia -no w czasie > 84 m-cy	X	X	X	X	X	X

\*przedłużenie badań *FREEDOMS*, *FREEDOMS II*, *Saida 2012* i *TRANSFORMS*

X – nie oceniano w badaniu lub nie było możliwe wykorzystanie punktu końcowego do zestawienia z danymi z badań dla fingolimodu

**Tabela 8.**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy dla populacji RES RRMS wraz z okresem obserwacji uwzględnionym w analizie**

Punkt końcowy	<i>FREEDOMS</i> (FIN vs PLC)	<i>TRANSFORMS</i> (FIN vs IFN beta-1a i.m.)	<i>Prosperini 2016</i> (FIN vs NAT oraz FIN vs IFN beta)	<i>AFFIRM</i> (NAT vs PLC)
<b>SKUTECZNOŚĆ</b>				
<b>NEDA-3</b>				
NEDA-3	X	X	Oceniano w czasie 24 m-cy	X
<b>Rzuty choroby</b>				
ARR	Oceniano w czasie 24 m-cy	Oceniano w czasie 12 m-cy	Oceniano w czasie 24 m-cy	Oceniano w czasie 24 m-cy
Czas do wystąpienia rzutu choroby	X	X	Oceniano, wynik estymowany	X
Występowanie rzutów choroby	X	X	Oceniano w czasie 24 m-cy	X
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>				
≥1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub ≥1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych	X	X	Oceniano w czasie 24 m-cy	X
Czas do wystąpienia zmian w obrazie MRI (≥1 ogniska demielinizacyjnego widocznego po wzmocnieniu Gd lub ≥1 nowego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych)	X	X	Oceniano, wynik estymowany	X
Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd	Oceniano w czasie 24 m-cy	Oceniano w czasie 12 m-cy	X	Oceniano w czasie 24 m-cy
Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	Oceniano w czasie 24 m-cy	Oceniano w czasie 12 m-cy	X	Oceniano w czasie 24 m-cy



Punkt końcowy	<i>FREEDOMS</i> (FIN vs PLC)	<i>TRANSFORMS</i> (FIN vs IFN beta-1a i.m.)	<i>Prosperini 2016</i> (FIN vs NAT oraz FIN vs IFN beta)	<i>AFFIRM</i> (NAT vs PLC)
Zmiana objętości mózgu	X	Oceniano w czasie 12 m-cy	X	X
<b>Progresja choroby</b>				
Brak potwierzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności (na podstawie czasu do wystąpienia postępu niesprawności)	Oceniano, wynik estymowany	X	X	Oceniano, wynik estymowany
Liczba chorych z potwierdzonym po 3 miesiącach postępem niesprawności	Oceniano w czasie 24 m-cy	X	X	Oceniano w czasie 24 m-cy
Postęp niesprawności potwierdzony po 6 miesiącach na podstawie EDSS	X	X	Oceniano w czasie 24 m-cy	X
Redukcja niesprawności potwierdzona po 6 miesiącach na podstawie EDSS	X	X	Oceniano w czasie 24 m-cy	X
Czas do wystąpienia postępu niesprawności na podstawie EDSS	X	X	Oceniano, wynik estymowany	X
<b>BEZPIECZEŃSTWO</b>				
Profil bezpieczeństwa	Oceniano w czasie 24 m-cy	Oceniano w czasie 12 m-cy	X	X

X – nie oceniano w badaniu lub nie było możliwe wykorzystanie punktu końcowego do zestawienia z danymi z badań dla fingolimodu

**Tabela 9.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych na podstawie badań włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>SKUTECZNOŚĆ</b>				
<b>Jakość życia</b>				
Kwestionariusz EQ-5D	<i>FREEDOMS II</i>	<p>Kwestionariusz EQ-5D składa się z części podstawowej, w której jakość życia oceniana jest w 5 kategoriach: zdolność poruszania, samoopieka, wykonywanie codziennych aktywności, ból/dyskomfort oraz niepokój/przygnębienie, ocenianych na 3 poziomach (brak problemów, umiarkowane nasilenie oraz duże nasilenie, odpowiednio 1, 2 lub 3 punkty).</p> <p>Druga część (tzw. EQ-VAS) to wizualna skala analogowa, na której chory ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 do 100. Wynik w skali VAS podawany jest oddzielnie.</p>	<p><u>EQ-5D</u></p> <p>Niższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.</p> <p><u>EQ-VAS</u></p> <p>Wyższy wynik świadczy o lepszej ocenie jakości życia przez chorego.</p>	<p>Zmiana punktacji w EQ-5D o wartość co najmniej 0,3 lub o co najmniej 7 punktów w skali EQ-VAS oznacza klinicznie istotną poprawę/pogorszenie jakości życia [19].</p>
<b>NEDA-3 (ang. <i>no evidence of disease activity</i> – brak aktywności choroby)</b>				
NEDA-3	<i>Prosperini 2016</i>	<p>Punkt końcowy złożony NEDA-3, definiowany jako <b>brak</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ rzutów choroby;</li> <li>⊗ postępu niesprawności;</li> <li>⊗ radiologicznej aktywności choroby.</li> </ul>	<p>Im wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono brak aktywności choroby, tym skuteczność leczenia wyższa.</p>	<p><b>Rzuty choroby:</b> wystąpienie podczas terapii jednego z następujących zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 1 rzut choroby, który nie ustąpił całkowicie;</li> <li>≥ 1 ciężki rzut choroby, w przypadku którego konieczne jest zastosowanie eskalacyjnej ostrej terapii, ≥ 2 rzutów spełniających kryteria kliniczne, których objawy nie utrzymują się dłużej niż 1 rok.</li> </ul>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p><b>Postęp niesprawności:</b> w zależności od sytuacji klinicznej chorego, nawet niewielka poprawa przekłada się na poprawę zdolności do pracy i poprawę jakości życia; wartość EDSS poniżej 3 (utrzymywana tak długo jak to możliwe); zmęczenie i parametry poznawcze nie stanowią wystarczającego kryterium w skali EDSS</p> <p><b>Parametry MRI:</b> wystąpienie ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd lub ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych [26]</p>
<b>Rzuty choroby</b>				
ARR <sup>34</sup>	AFFIRM	<p><b>Roczną częstość rzutów</b> analizowano jako liczbę rzutów na rok.</p> <p><b>Rzut</b> definiowano jako nowe lub nawracające objawy neurologiczne, niezwiązane z gorączką lub zakażeniem, trwające co najmniej 24 godziny, którym towarzyszą nowe neurologiczne objawy przedmiotowe.</p>	Niższy wynik świadczy o wyższej	ARR została określona w wytycznych EMA dotyczących badań klinicznych produktów

<sup>34</sup> ang. *annual relapse rate* – roczna częstość rzutów

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Ford 2006</i>	Nie przedstawiono definicji rocznej częstości rzutów. Większość rzutów była potwierdzona w czasie 7 dni od wystąpienia objawów. <b>Rzut</b> choroby definiowany jako pojawienie się jednej lub więcej zmiany neurologicznej utrzymującej się przez co najmniej 48 godzin, poprzedzone relatywnie stabilnym lub poprawionym stanem neurologicznym przez co najmniej 30 dni. Rzut choroby potwierdzano tylko wtedy, jeśli objawom u chorego towarzyszyły stwierdzone obiektywnie zmiany neurologiczne (wzrost o co najmniej 0,5 punktu w skali EDSS lub o 1 punkt w dwóch lub więcej układach czynnościowych [475]).	skuteczności leczenia.	medycznych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego jako pierwszorzędowy punkt końcowy [5]. Na tej podstawie można wnioskować, iż jest to klinicznie istotny punkt końcowy.
	<i>FREEDOMS, FREEDOMS II, przedłużenie badania FREEDOMS, LONGTERMS</i>	<b>Roczną częstość rzutów</b> definiowano jako liczbę potwierdzonych rzutów na rok. Rzuty oceniał neurolog w czasie 7 dni od wystąpienia objawów. <b>Rzut</b> potwierdzano, jeśli objawom towarzyszył wzrost o co najmniej 0,5 punktu w skali EDSS, o co najmniej 1 punkt w dwóch układach w skali funkcjonalności układów czynnościowych (FS, ang. <i>functional systems</i> ) lub o 2 punkty w jednym układzie czynnościowym (oprócz jelit/pęcherza lub mózgu).		
	<i>Izquierdo 2015</i>	Nie przedstawiono definicji rocznej częstości rzutów. <b>Rzut</b> definiowano jako wystąpienie nowych objawów neurologicznych lub pogorszenie już potwierdzonego rzutu, niezwiązane z gorączką lub innymi objawami, utrzymujące się powyżej 24 godzin i możliwe do oceny w czasie badania neurologicznego.		
	<i>Prosperini 2016</i>	<b>Rzut</b> definiowano jako wystąpienie jakiegokolwiek nowego objawu neurologicznego, niezwiązanego z gorączką lub zakażeniem, trwającego przez co najmniej 24 godziny, z towarzyszącymi nowymi oznakami neurologicznymi.		
	<i>Rio 2005</i>	Nie przedstawiono definicji rocznej częstości rzutów. <b>Rzut</b> definiowano jako wystąpienie, ponowne wystąpienie lub pogorszenie objawów dysfunkcji neurologicznej, utrzymujące się powyżej 24 godzin a następnie ulegające stabilizacji lub ewentualnie częściowemu lub całkowitemu ustąpieniu.		
	<i>TRANSFORMS</i>	<b>Roczną częstość rzutów</b> definiowano jako liczbę potwierdzonych rzutów choroby w czasie 12 miesięcy. <b>Rzut</b> choroby definiowano jako wystąpienie nowych objawów neurologicznych, pogorszenie w już stwierdzonych lub ponowne ich		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		wystąpienie w czasie 30 dni od poprzedniego rzutu choroby, trwające co najmniej 24 godziny bez gorączki lub zakażenia, z towarzyszącym wzrostem EDSS o co najmniej 0,5 pkt. lub wzrostem o co najmniej 1 punkt w dwóch układach czynnościowych lub o co najmniej 2 punkty w jednym układzie czynnościowym (z wykluczeniem zmian w obrębie jelit lub pęcherza moczowego i funkcji poznawczych). Potencjalne nawroty generowały nieplanowaną wizytę związaną z jego potwierdzeniem przez wykwalifikowanego neurologa z zachowaniem zaślepienia.		
	przedłużenie badania TRANSFORMS	<b>Roczną częstość rzutów</b> obliczano na podstawie liczby potwierdzonych rzutów choroby i całkowitej liczby dni udziału chorego w badaniu. <b>Rzut</b> definiowano jako wystąpienie nowych objawów neurologicznych lub pogorszenie już potwierdzonych lub ponowne ich wystąpienie, trwających co najmniej 24 godziny i nie związane z gorączką (<37,5°C) lub zakażeniem.		
	XPERIENCIA-5	Nie przedstawiono definicji rocznej częstości rzutów. <b>Rzut</b> definiowano jako wystąpienie nowych objawów neurologicznych lub pogorszenie już potwierdzonych, nie związane z gorączką lub zakażeniami, utrzymujące się powyżej 24 godzin i możliwe do oceny w czasie badania neurologicznego.		
Czas do wystąpienia rzutu choroby	FREEDOMS, FREEDOMS II, przedłużenie badania TRANSFORMS, LONGTERMS, XPERIENCIA-5, Johnson 2003	Czas do wystąpienia pierwszego, potwierdzonego rzutu choroby. Analizowano metodą Kaplana-Meiera.	Im niższa wartość parametru HR <sup>35</sup> , tym wyższa skuteczność leczenia.	Czas do wystąpienia rzutu choroby jest klinicznie istotnym punktem końcowym [25].
	Prosperini 2016	Czas do wystąpienia rzutu choroby, definiowanego jako wystąpienie jakiegokolwiek nowego objawu neurologicznego, niezwiązanego z gorączką lub zakażeniem, trwającego przez co najmniej 24 godziny, z towarzyszącymi nowymi oznakami neurologicznymi.		

<sup>35</sup> ang. *hazard ratio* – hazard względny

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Występowanie rzutów (ocena nasilenia rzutu choroby)	<i>FREEDOMS, FREEDOMS II</i>	Nie zdefiniowano skali, na podstawie której badacze oceniali stopień nasilenia rzutu choroby.	Im wyższy odsetek chorych, u których nie stwierdzono wystąpienia rzutu lub stwierdzono rzut choroby o niskim nasileniu, tym wyższa skuteczność leczenia.	Stwierdzono związek pomiędzy wystąpieniem rzutu choroby a jakością życia związaną ze zdrowiem, co świadczy o istotności klinicznej tego punktu końcowego [17].
	<i>Prosperini 2016</i>	<b>Rzut</b> definiowano jako wystąpienie jakiegokolwiek nowego objawu neurologicznego, niezwiązanego z gorączką lub zakażeniem, trwającego przez co najmniej 24 godziny, z towarzyszącymi nowymi oznakami neurologicznymi.		
Rekonwalescencja po wystąpieniu rzutu choroby	<i>FREEDOMS II</i>	Nie zdefiniowano skali, na podstawie której badacze oceniali postępy w rekonwalescencji chorych.	Im wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono całkowitą rekonwalescencję, tym wyższa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono informacji odnośnie istotności klinicznej. Niepełna rekonwalescencja związana jest z szybszym osiągnięciem 6 punktów w skali EDSS lub progresją choroby do SPMS <sup>36</sup> [7].
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>				
Zmiany w obrazie MRI (ocena ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz ocena ognisk)	<i>Prosperini 2016</i>	Wyniki badania MRI były zbierane po 1 miesiącu od stwierdzenia stabilizacji klinicznej i co najmniej 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki sterydów. Nieplanowane wizyty i/lub badania MRI były również wykonywane w przypadku wystąpienia rzutu choroby lub innego stanu klinicznego, który tego wymagał. Aktywność radiologiczna była definiowana jako wystąpienie co najmniej 1 ogniska demielinizacyjnego widocznego po wzmocnieniu Gd lub co najmniej 1 nowego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych.	Im większa liczba zmian w obrazie MRI tym mniejsza skuteczność leczenia.	Wystąpienie zmian w zakresie ognisk demielinizacyjnych jest związane z postępem niesprawności, co świadczy o istotności

<sup>36</sup> ang. *secondary progressive multiple sclerosis* – postać wtórnie postępująca stwardnienia rozlanego

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
demyelinizacyjnych w obrazach T2-zależnych)	<i>AFFIRM</i>	Analiza na podstawie MRI (ocena tkanki o grubości 3 mm w przekroju osiowym) była przeprowadzana w centralnym ośrodku analitycznym Instytutu Neurologii Uniwersytetu w Londynie, przez doświadczonych analityków, którzy nie znali przydziału chorych do grup.	Im niższa liczba ognisk demielinizacyjnych, tym wyższa skuteczność leczenia.	klinicznej tego punktu końcowego [7, 8, 16]
	<i>FREEDOMS, LONGTERMS</i>	<p>MRI przeprowadzano wg wystandaryzowanych procedur a następnie analizowano je w centralnym ośrodku analitycznym.</p> <p>Obrazy powinny być przesyłane do centrum analitycznego w czasie 3 dni od ich wykonania. Niezwłocznie po ich dotarciu do centrum analitycznego podlegały one ocenie jakości, kompletności oraz zgodności z protokołem. Potwierdzenie jakości obrazów lub opis problemów (jeśli zostały wykryte) przekazywano do centrum badawczego. Jeśli badanie MRI zostało przeprowadzone niepoprawnie, powtarzano je tak szybko jak było to możliwe. Po zakończeniu analizy jakości obrazów, wszystkie były oceniane zgodnie z protokołem dla MRI.</p> <p>Ocena ognisk demielinizacyjnych przeprowadzana była zgodnie ze standardowym protokołem. Zidentyfikowane i oznaczone przez radiologa zmiany były szczegółowo opisywane. Obliczenia przeprowadzane były niezależnie przez specjalnie wyszkolonych techników (wskaźnik zmienności wewnątrzseryjnej poniżej 5%) za pomocą interaktywnego programu na platformie Amira®. Zmiany były weryfikowane i potwierdzane przez neuroradiologa.</p>		
	<i>FREEDOMS II</i>	<p>MRI przeprowadzano wg wystandaryzowanych procedur a następnie analizowano je w centralnym ośrodku analitycznym.</p> <p>Obrazy powinny być przesyłane do centrum analitycznego w czasie 3 dni od ich wykonania. Niezwłocznie po ich dotarciu do centrum analitycznego podlegały one ocenie jakości, kompletności oraz zgodności z protokołem. Potwierdzenie jakości obrazów lub opis problemów (jeśli zostały wykryte) przekazywano do centrum badawczego. Jeśli badanie MRI zostało przeprowadzone niepoprawnie, powtarzano je tak szybko jak było to możliwe. Po zakończeniu analizy jakości obrazów, wszystkie były oceniane zgodnie z protokołem dla MRI.</p>		
	<i>TRANSFORMS</i>	MRI przeprowadzano wg wystandaryzowanych procedur a następnie analizowano je w centralnym ośrodku analitycznym.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i>	Ocena na podstawie obrazów uzyskanych w badaniu MRI obejmowała liczbę ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem oraz ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych. Ocena obrazów była przeprowadzana w centralnym ośrodku analitycznym.		
Zmiana objętości mózgu	<i>FREEDOMS</i> , przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i> , <i>LONGTERMS</i>	Ocena zmiany objętości mózgu była przeprowadzana z wykorzystaniem w pełni zautomatyzowanego systemu SIENA (ang. <i>structural image evaluation using normalization of atrophy</i> ).	Im mniejsza redukcja objętości mózgu, tym wyższa skuteczność leczenia.	Zmiana objętości mózgu jest istotną klinicznie miarą postępu choroby, mającą związek z niesprawnością fizyczną [3]
	<i>FREEDOMS II</i>	Autorzy publikacji nie przedstawili definicji.		
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i>	Ocena na podstawie obrazów uzyskanych w badaniu MRI obejmowała zmianę objętości mózgu (metodyka SIENA). Ocena obrazów była przeprowadzana w centralnym ośrodku analitycznym.		
	<i>TRANSFORMS</i>	Ocena na podstawie MRI. Autorzy badania nie przedstawili danych dotyczących przebiegu oceny.		
<b>Progresja choroby</b>				
Ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS	<i>FREEDOMS</i> , przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i>	Skala niewydolności ruchowej EDSS jest skalą najszerzej rozpowszechnioną i rutynowo stosowaną do oceny niesprawności i postępu choroby. Ocena przeprowadzana jest w skali od 1 do 10, gdzie 0 oznacza prawidłowy stan neurologiczny a 10 - zgon z powodu stwardnienia rozsianego.	Im niższa liczba punktów w skali EDSS, tym niższy stopień niesprawności (wyższa skuteczność leczenia).	Dane pochodzące z przeglądu systematycznego [18] wskazują na brak jednoznacznych rekomendacji dotyczących interpretacji wyniku. W badaniach włączonych do przeglądu <i>Meyer-Moock 2014</i> za istotną klinicznie zmianę EDSS wskazują się zmianę od 0,5 pkt (w przypadku początkowej wartości EDSS $\geq 5,5$ ) do 1,5 pkt.
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i>	Postęp niesprawności definiowany jako 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 niesprawności.		
	<i>AFFIRM</i>	Postęp niesprawności definiowany jako wzrost o co najmniej 1 pkt w skali EDSS u chorych z początkowym wynikiem $\geq 1$ w skali EDSS lub wzrost o co najmniej 1,5 punktu u chorych z początkowym wynikiem 0 w skali EDSS, potwierdzony po 12 tygodniach (3 miesiące).		
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i>	Postęp niesprawności definiowano jako wzrost o 1 punkt w skali EDSS u chorych z początkowym EDSS wynoszącym 0 pkt lub wzrost o 0,5 pkt u chorych z początkowym EDSS $\geq 5,5$ pkt, potwierdzone po 3 i 6 miesiącach.		



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>Johnson 2003</i>	Ocena na podstawie skali EDSS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pogorszenie, jeśli wzrost liczby punktów powyżej 1 względem wartości początkowej;</li> <li>• poprawa, jeśli redukcja liczby punktów powyżej 1 względem wartości początkowej;</li> <li>• brak zmiany, jeśli zmiana liczby punktów poniżej 0,5 względem wartości początkowej.</li> </ul>		
	<i>Izquierdo 2015</i>	Postęp niesprawności definiowano jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzrost o co najmniej 1,0 pkt w skali EDSS jeśli początkowy EDSS wynosił poniżej 5,5 pkt;</li> <li>• wzrost o co najmniej 0,5 pkt w skali EDSS jeśli początkowy EDSS wynosił co najmniej 5,5 pkt, potwierdzone po 3 miesiącach lub później.</li> </ul>		
	<i>XPERIENCIA-5</i>	Postęp niesprawności stwierdzano, jeśli EDSS $\geq 1$ u chorych z EDSS $< 5,5$ na początku badania lub EDSS $\geq 0,5$ u chorych z EDSS $\geq 5,5$ na początku badania utrzymującą się do drugiego badania przeprowadzonego 3 do 6 miesięcy później.		
	<i>Prosperini 2016</i>	Postęp niesprawności definiowano jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzrost o co najmniej 1,5 pkt w skali EDSS jeśli początkowy EDSS wynosił 0;</li> <li>• wzrost o co najmniej 1,0 pkt w skali EDSS jeśli początkowy EDSS wynosił poniżej 5,5 pkt;</li> <li>• wzrost o co najmniej 0,5 pkt w skali EDSS jeśli początkowy EDSS wynosił co najmniej 5,5 pkt, potwierdzone po 6 miesiącach.</li> </ul> Redukcja niesprawności była definiowana jako utrzymująca się przez 6 miesięcy redukcja liczby punktów w skali EDSS o co najmniej 1 punkt, potwierdzona na koniec 24-miesięcznego okresu obserwacji.		
	<i>Sindic2005</i>	Ocena na podstawie skali EDSS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pogorszenie, jeśli wzrost liczby punktów o co najmniej 1 względem wartości początkowej;</li> <li>• poprawa, jeśli redukcja liczby punktów o co najmniej 1 względem wartości początkowej;</li> <li>• brak zmiany, jeśli zmiana liczby punktów poniżej 0,5 lub brak zmiany liczby punktów względem wartości początkowej.</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Wyjątek stanowili chorzy z początkowym EDSS wynoszącym 5,5 pkt. U tych chorych pogorszenie stwierdzano jeśli liczba punktów w skali wzrosła o co najmniej 0,5 punktu.		
	LONGTERMS	Wskazano jedynie odsetki chorych, u których wynik w skali EDSS <u>wzrósł o 1</u> , uległ <u>redukcji o 1</u> lub <u>pozostał bez zmian</u> . EDSS oceniano co 6 m-cy. Postęp niesprawności stwierdzano, kiedy EDSS podwyższył się o 1 pkt.		
Ocena stopnia niesprawności na podstawie MSFC	FREEDOMS, FREEDOMS II	Złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> ) to skala obejmująca ocenę za pomocą trzech testów: <ul style="list-style-type: none"> <li>* sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się (test przejścia 25 stóp);</li> <li>* sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) (test 9 patyczków);</li> <li>* czynności poznawczych (test PASAT 3, ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> – czas rytmicznego dodawania bodźców słuchowych) [6].</li> </ul>	Im niższy wynik tym większe uszkodzenie układu nerwowego.	Zgodnie z danymi pochodzącymi z przeglądu <i>Meyer-Moock 2014</i> [18], za klinicznie istotną zmianę w skali MSFC przyjmuje się zmianę wyniku o 15-20% (w zależności od przytoczonego badania).
<b>BEZPIECZEŃSTWO</b>				
Profil bezpieczeństwa	FREEDOMS, przedłużenie badania FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS, przedłużenie badania TRANSFORMS, LONGTERMS, <i>Kappos 2014</i>	Bezpieczeństwo było analizowane od pierwszej dawki badanego leku przez cały założony w badaniu okres obserwacji. Według Cochrane Handbook [13] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – 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 Związek z badanym lekiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>* Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</li> <li>* Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</li> </ul>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane [13]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</li> <li>⊗ Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</li> <li>⊗ Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p style="margin-left: 20px;">Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊗ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊗ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊗ 5 – śmiertelny.</li> </ul> <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niesprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊗ umiarkowane;</li> <li>⊗ łagodne.</li> </ul>		

---

### 3.8.3. Ocena w skali GRADE

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

#### SOT RRMS

Jakość dowodów naukowych pochodzących z badań *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* została oceniona jako wysoka. Są to badania randomizowane, podwójnie zaślepienie z dużą i reprezentatywną grupą chorych. Nie stwierdzono błędów związanych z kwalifikacją chorych do badań, a utrata chorych była dokładnie raportowana i stosunkowo niewielka. W związku z powyższym nie było podstaw do obniżenia oceny w skali GRADE.

Z kolei jakość dowodów pochodzących z badań dla fingolimodu przeprowadzonych w dłuższym niż 24 miesiące okresie obserwacji oceniono jako średnią. Chorzy uczestniczący w badaniu *FREEDOMS* przyjmowali FIN 0,5 mg, 1,25 mg lub PLC. Natomiast podczas przedłużenia chorzy z grupy PLC zostali ponownie poddani randomizacji i ostatecznie przyjmowali FIN w dawce 0,5 mg lub 1,25 mg. Podobnie, w badaniu *TRANSFORMS*, w którym stosowano FIN 0,5 mg, 1,25 mg oraz IFN beta-1a i.m., podczas przedłużenia osoby przyjmujące interferon zostały ponownie zrandomizowane do grup IFN 0,5 mg lub 1,25 mg. Ostatecznie, z przedłużeń tych badań uwzględniono tylko te grupy chorych, które finalnie przyjmowały FIN 0,5 mg. Z kolei w badaniu *LONGTERMS* wszyscy chorzy ostatecznie przyjmowali FIN w dawce 0,5 mg, nie wydzielano więc żadnych grup. Należy mieć jednak na względzie fakt, że chorzy ci poprzednio przyjmowali FIN w różnych dawkach lub PLC. W badaniu *Kappos 2014* (wykorzystanym jedynie w ocenie bezpieczeństwa), podobnie jak w przypadku badania *LONGTERMS*, wszyscy chorzy ostatecznie otrzymywali FIN w dawce 0,5 mg, jednak wcześniej mogli przyjmować FIN w innych dawkach, PLC lub IFN beta-1a i.m. Zmiany terapii lub tylko dawek leków mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki, podobnie jak uwzględnienie w wynikach tylko pojedynczych grup chorych, dlatego zdecydowano o obniżeniu oceny jakości dowodów naukowych pochodzących z tych badań do oceny średniej. Na potrzeby niniejszej analizy dokonano zestawienia danych pochodzących z pojedynczych grup chorych, co skutkuje koniecznością obniżenia oceny jakości danych o kolejny punkt, czyli do oceny niskiej.

Jakość danych pochodzących z badań dla octanu glatirameru (publikacje: *Izquierdo 2015*, *Arnal-Garcia 2014*, *Sindic 2005* oraz *Ford 2006* wraz z *Johnson 2003*) i interferonu beta-1b

---

(publikacja *Rio 2005*) w większości oceniono jako niską. Wszystkie badania (z wyjątkiem *Ford 2006* wraz z publikacją *Johnson 2003*) są obserwacyjne, więc zgodnie z zaleceniami GRADE jakość danych z nich pochodząca została oceniona jako niska. Natomiast w publikacjach *Ford 2006* i *Johnson 2003* przedstawiono dane dla przedłużenia badania randomizowanego, jakość danych z tego badania oceniono więc jako średnią. Niniejsza analiza miała na celu porównanie FIN względem wskazanych komparatorów, dlatego dokonano zestawienia danych z pojedynczych grup chorych uczestniczących w tych badaniach. Jakość danych z takiego zestawienia należy ocenić jako bardzo niską, ze względu na fakt, iż jakość danych z większości tych badań oceniono jako niską, a także ze względu na fakt, iż w istocie wykonano zestawienie danych pochodzących z badań o bardzo różnej metodyce (obserwacyjne oraz przedłużenia badań eksperymentalnych).

Wagę punktów końcowych związanych z rzutami choroby oraz progresją choroby, a także oceną profilu bezpieczeństwa oceniono jako krytyczną (mają kluczowe znaczenie w ocenie skuteczności leczenia), natomiast zmiany w obrazie MRI jako wysoką (wpływają na punkty końcowe, które mają wagę krytyczną).

## RES RRMS

W metodyce badań eksperymentalnych: *FREEDOMS*, *TRANSFORMS* oraz *AFFIRM* nie odnaleziono poważnych ograniczeń, które rzutowałyby na jakość danych. Badania te były randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, 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.

Jakość wyników dla podgrupy RES RRMS oceniono jako średnią, ponieważ w ramach oceny skuteczności analizowano wyniki wyłącznie dla podgrupy chorych RES RRMS, a w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa – wyniki dla podgrupy chorych otrzymujących FIN w ramach I linii leczenia, natomiast moc testu statystycznego określono dla wszystkich chorych z badania.

Ponadto, zgodnie z zaleceniami GRADE w przypadku, gdy prezentowane wyniki nie pochodzą z porównania bezpośredniego, ich jakość powinna zostać obniżona po rozważeniu w jakim stopniu uzyskane wyniki obarczone są ryzykiem błędu systematycznego. 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 niską.

Natomiast jakość badania *Prosperini 2016* oceniono jako niską, ze względu na metodykę badania (badanie obserwacyjne). Dodatkowo z uwagi na rozbieżności danych w publikacji, jakość danych została obniżona do bardzo niskiej. W publikacji tej podano sprzeczne dane (różniące się odsetki w tabelach i rycinach) dotyczące występowania rzutów choroby, liczby chorych z postępowaniem niesprawności oraz występowania zmian w obrazie MRI (FIN vs IFN beta), a także w liczbie chorych z postępowaniem niesprawności (FIN vs NAT).

Wagę punktów końcowych związanych z rzutami choroby, progresją choroby, oceną stopnia niesprawności, a także oceną profilu bezpieczeństwa oceniono jako krytyczną (mają kluczowe znaczenie w ocenie skuteczności leczenia), natomiast zmiany w obrazie MRI jako wysoką (wpływają na punkty końcowe które mają wagę krytyczną).

### **3.8.4. Ocena homogeniczności**

W powyższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe zestawienia, na podstawie których porównano wszystkie badania pod względem metodyki, populacji, interwencji oraz punktów końcowych. Celem niniejszej oceny w poniższych podrozdziałach jest określenie homogeniczności badań na potrzeby przeprowadzenia ich metaanalizy, porównania pośredniego lub zestawienia pojedynczych ramion z badań.

#### **3.8.4.1. FREEDOMS vs FREEDOMS II**

Celem niniejszej oceny jest określenie homogeniczności badań na potrzeby przeprowadzenia ich metaanalizy.

Należy uznać, że badania *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II* cechuje stosunkowo wysoka homogeniczność. Zarówno metodyka, jak i okres obserwacji w tych badaniach są jednakowe (badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, 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. Trzeba jednak zwrócić uwagę na fakt, że w badaniu *FREEDOMS II* w populacji ITT znacznie więcej chorych przyjmowało uprzednio leczenie niż w populacji chorych biorących udział w badaniu *FREEDOMS*. Zgodnie z wnioskami płynącymi z analiz EMA (włączonych do niniejszego

---

przebiegu) poprzednie leczenie może mieć wpływ na uzyskane wyniki z tych badań, dlatego należy wziąć to pod rozwagę podczas metaanalizy danych.

Ponadto, należy uznać, że definicje punktów końcowych w obu badaniach były zbieżne. Nie stwierdzono również znaczących różnic pomiędzy wyjściowymi charakterystykami klinicznymi chorych. Homogeniczność dla poszczególnych elementów badań oceniono od średniej do wysokiej, przy czym przeważały oceny wysokie.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 10.**  
**Podsumowanie oceny homogeniczności badań *FREEDOMS* i *FREEDOMS II***

Cecha		Porównywane badania				RD <sup>37</sup> /MD <sup>38</sup> (95% CI <sup>39</sup> ) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		<i>FREEDOMS</i>		<i>FREEDOMS II</i>					
		Grupa badana (FIN)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (FIN)	Grupa kontrolna (PLC)				
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	425	418	358	355	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Liczba mężczyzn (%)	129 (30,4)	120 (28,7)	83 (23,2)	67 (18,9)	0,07 (0,01; 0,13)	0,10 (0,04; 0,16)	Średnia	Średnia
	Wiek, średnia (SD)	36,6 (8,8)	37,2 (8,6)	40,6 (8,4)	40,1 (8,4)	-4,00 (-5,21; -2,79)	-2,90 (-4,10; -1,70)	Średnia	Średnia
	Brak wcześniejszego leczenia modyfikującego przebieg choroby, n (%)	244 (57,4)	249 (59,6)	94 (26,3)	96 (27,0)	<b>0,31 (0,25; 0,38)</b>	<b>0,33 (0,26; 0,39)</b>	<b>Niska</b>	<b>Niska</b>
	Czas od pojawienia się pierwszych objawów do randomizacji, mediana (zakres) [lata]	6,6 (0; 35)	7,0 (0; 32)	8,6 (0; 49)	9,2 (0; 40)	n/d	n/d	Średnia	Średnia
	Liczba rzutów w poprzednim roku	Średnia (SD)	1,5 (0,76)	1,4 (0,73)	1,4 (0,9)	1;5 (0;9)	0,10 (-0,02; 0,22)	-0,10 (-0,22; 0,02)	Wysoka

<sup>37</sup> ang. *risk difference* – różnica ryzyka

<sup>38</sup> ang. *mean difference* – różnica średnich

<sup>39</sup> ang. *confidence interval* – przedział ufności



Cecha			Porównywane badania				RD <sup>37</sup> /MD <sup>38</sup> (95% CI <sup>39</sup> ) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
			FREEDOMS		FREEDOMS II					
			Grupa badana (FIN)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (FIN)	Grupa kontrolna (PLC)				
Stan niesprawności w skali EDSS	Średnia (SD)	2,3 (1,29)	2,5 (1,29)	2,4 (1,3)	2;4 (1;3)	-0,10 (-0,28; 0,08)	0,10 (-0,08; 0,28)	Wysoka	Wysoka	
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>1</sub> zależnych <sup>^</sup> , <sup>^^</sup> , średnia (SD)		1,6 (5,57)	1,3 (2,93)	1,3 (3,4)	1,2 (3,2)	0,30 (-0,34; 0,94)	0,10 (-0,34; 0,54)	Wysoka	Wysoka	
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>1</sub> zależnych <sup>^</sup> , <sup>^^</sup> , średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]		169,9 (601,42)	162,3 (421,21)	144 (448)	107 (307)	25,90 (-47,79; 99,59)	55,30 (3,74; 106,86)	Wysoka	Średnia	
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>2</sub> zależnych <sup>^</sup> , <sup>^^</sup> [mm <sup>3</sup> ]		6127,7 (7622,97)	6162,4 (7084,84)	5484 (8000)	5553 (7841)	643,70 (-457,76; 1745,16)	609,40 (-453;05 1671,85)	Wysoka	Wysoka	

Cecha	Porównywane badania				RD <sup>37</sup> /MD <sup>38</sup> (95% CI <sup>39</sup> ) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	FREEDOMS		FREEDOMS II					
	Grupa badana (FIN)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (FIN)	Grupa kontrolna (PLC)				
Objętość hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu na obrazach T <sub>1</sub> zależnych <sup>^, ^^</sup> , średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]	1 897,6 (2854,6)	1 962,0 (3131,13)	1417 (3011)	1434 (2732)	480,60 (66,95, 894,25)	528,73 (114,12, 941,88)	Średnia	Średnia
Znormalizowana objętość mózgu <sup>^^^</sup> , średnia (SD) [ml]	1520,8 (83,16)	1512,2 (85,49)	1522 (82)	1526 (85)	-1,20 (-12,80; 10,40)	-13,80 (-25,86; -1,74)	Wysoka	Średnia
Interwencja	fingolimod 0,5 mg raz na dobę, p.o.	placebo, raz na dobę, p.o.	fingolimod 0,5 mg raz na dobę, p.o.	placebo, raz na dobę, p.o.	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Okres obserwacji	24 mies.		24 mies.		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Cecha	Porównywane badania				RD <sup>37</sup> /MD <sup>38</sup> (95% CI <sup>39</sup> ) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	FREEDOMS		FREEDOMS II					
	Grupa badana (FIN)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (FIN)	Grupa kontrolna (PLC)				
Wspólne punkty końcowe, ocena spójności definicji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• roczna częstość rzutów;</li> <li>• czas przeżycia wolny od rzutu choroby;</li> <li>• występowanie rzutów (ocena nasilenia rzutu choroby)</li> <li>• ocena ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem;</li> <li>• ocena ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;</li> <li>• ocena ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych;</li> <li>• zmiana objętości mózgu;</li> <li>• czas przeżycia wolny od postępu niesprawności;</li> <li>• ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS;</li> <li>• ocena stopnia niesprawności na podstawie MSFC;</li> <li>• ocena profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>				n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Metodyka badania	Randomizacja	Tak		Tak	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Zaślepienie	Tak, podwójne		Tak, podwójne	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Liczba ośrodków	138 (22 kraje z całego świata)		117 (USA, Turcja, Polska, Rumunia, Kanada, Austria, Australia, Wielka Brytania)	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Ocena w skali Jadad	5/5		4/5	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

<sup>^</sup>badanie *FREEDOMS*: wyniki przedstawione dla N=424 chorych w grupie FIN oraz N=416 chorych w grupie PLC;

<sup>^</sup>badanie *FREEDOMS II*: wyniki przedstawione dla N=357 chorych w grupie FIN oraz N=354 chorych w grupie PLC;

<sup>^^</sup> badanie *FREEDOMS*: zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *EMA 2011* wyniki przedstawiono dla N=424 chorych w grupie FIN i n=414 chorych w grupie PLC

### 3.8.4.2. **FREEDOMS vs AFFIRM**

Poniżej przeprowadzono ocenę homogeniczności badań na podstawie których zostanie wykonane porównanie pośrednie FIN vs NAT dla chorych w populacji RES RRMS (badanie *FREEDOMS* oraz *AFFIRM*), w których wspólną referencję stanowi w obu badaniach PLC.

Należy uznać, że badania *FREEDOMS* oraz *AFFIRM* cechuje średnia homogeniczność. Zarówno metodyka, jak i okres obserwacji w tych badaniach są jednakowe (badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe 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. Ze względu na fakt, iż w badaniu *FREEDOMS* nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących charakterystyki tej podgrupy, niemożliwa była ocena homogeniczności dla populacji RES RRMS, zatem szczegółową ocenę homogeniczności opracowano dla populacji ogółem.

Należy uznać, że definicje punktów końcowych w obu badaniach były stosunkowo zbieżne. W przypadku definicji potwierdzonego postępu niesprawności odnotowano pewne różnice, przy czym wskazuje się, że definicja przyjęta w badaniu *FREEDOMS* była bardziej konserwatywna niż w badaniu *AFFIRM*, co nie faworyzuje wyników dla fingolimodu.

W związku z wykazaniem istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami badanymi i grupami kontrolnymi w odniesieniu m.in. do liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinu, a także brakiem możliwości oceny homogeniczności dla populacji RES RRMS, uznano, że homogeniczność badań *FREEDOMS* i *AFFIRM* jest średnia.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**  
**Podsumowanie oceny homogeniczności badań *FREEDOMS* i *AFFIRM***

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne	
		<i>FREEDOMS</i>		<i>AFFIRM</i>						
		Grupa badana (FIN)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (NAT)	Grupa kontrolna (PLC)					
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	425	418	627	315	n/d	n/d	Średnia	Wysoka	
	Liczba chorych: RES RRMS (%)	48 (11,3)	37 (8,9)	148 (23,6)	61 (19,4)	-0,12 (-0,17; -0,08)	<b>-0,11 (-0,16; -0,05)</b>	<b>Niska</b>	<b>Niska</b>	
	Liczba mężczyzn, n (%)	129 (30,4)	120 (28,7)	178 (28,4)	104 (33,0)	0,02 (-0,04; 0,08)	-0,04 (-0,11; 0,02)	Wysoka	Wysoka	
	Wiek, średnia (SD)	36,6 (8,8)	37,2 (8,6)	35,6 (8,5)	36,7 (7,8)	1,00 (-0,07; 2,07)	0,50 (-0,69; 1,69)	Wysoka	Wysoka	
	Rasa biała, n (%)	406 (95,5)	399 (95,5)	603 (96,2)	296 (94,0)	-0,01 (-0,03; 0,02)	0,01 (-0,02; 0,05)	Wysoka	Wysoka	
	Liczba rzutów w poprzednim roku	Średnia (SD)	1,5 (0,76)	1,4 (0,73)	1,5 (0,91)	1,5 (0,77)	0,00 (-0,10; 0,10)	-0,10 (-0,21; 0,01)	Wysoka	Wysoka
		>1, n (%)	160 (37,6)	155 (37,1)	253 (40,4)	129 (41,0)	-0,03 (-0,09; 0,03)	-0,04 (-0,11; 0,03)	Wysoka	Wysoka
		≤1, n (%)	265 (62,4)	263 (62,9)	374 (59,6)	186 (59,0)	0,03 (-0,03; 0,09)	0,04 (-0,03; 0,11)	Wysoka	Wysoka
	Stan niesprawności w skali EDSS	Średnia (SD)	2,3 (1,29)	2,5 (1,29)	2,3 (1,2)	2,3 (1,2)	0,00 (-0,15; 0,15)	<b>0,20 (0,02; 0,38)</b>	Wysoka	<b>Niska</b>
		>3,5, n (%)	62 (14,6)	72 (17,2)	79 (12,6)	37 (11,7)	0,02 (-0,02; 0,06)	<b>0,05 (0,004; 0,11)</b>	Wysoka	Średnia
0-3,5, n (%)		363 (85,4)	346 (82,8)	548 (87,4)	278 (88,3)	-0,02 (-0,06; 0,02)	<b>-0,05 (-0,11; -0,004)</b>	Wysoka	Średnia	

Cecha			Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- niczność Grupy badane	Homoge- niczność Grupy kontrolne
			FREEDOMS		AFFIRM					
			Grupa badana (FIN)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (NAT)	Grupa kontrolna (PLC)				
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu, n (%)	0	263 (62,0)	262 (63,0)	307 (49,0)	170 (54,0)	<b>0,13 (0,07; 0,19)</b>	<b>0,09 (0,02; 0,16)</b>	<b>Niska</b>	Średnia	
	≥1	161 (38,0)	154 (37,0)	319 (50,9)	143 (45,4)	<b>-0,13 (-0,19; -0,07)</b>	<b>-0,09 (-0,16; -0,01)</b>	<b>Niska</b>	Średnia	
Interwencja		fingolimod 0,5 mg raz na dobę, p.o.	placebo, raz na dobę, p.o.	natalizumab i.v. w dawce 300 mg, podawany co 4 tygodnie;	placebo i.v., podawane co 4 tygodnie.	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka	
Okres obserwacji		24 mies.		24 mies.		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka	
Wspólne punkty końcowe, ocena spójności definicji		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ roczna częstość rzutów;</li> <li>⊗ skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo postępu choroby potwierdzone przez 3 miesiące;</li> <li>⊗ liczba chorych z potwierdzonym po 3 miesiącach postępem choroby;</li> <li>⊗ liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;</li> <li>⊗ liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.</li> </ul>				n/d	n/d	Wysoka	Wysoka	
Metodyka badania	Randomizacja	Tak		Tak		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka	
	Zaślepienie	Tak, podwójne		Tak, podwójne		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka	
	Liczba ośrodków	138 (22 kraje z całego świata)		99 (Europa, Ameryka Północna, Australia i Nowa Zelandia)		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka	

Cecha	Porównywane badania				RD/MD (95% CI) Grupy badane	RD/MD (95% CI) Grupy kontrolne	Homoge- nicność Grupy badane	Homoge- nicność Grupy kontrolne
	FREEDOMS		AFFIRM					
	Grupa badana (FIN)	Grupa kontrolna (PLC)	Grupa badana (NAT)	Grupa kontrolna (PLC)				
Ocena w skali Jadad	5/5		5/5		n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

---

### **3.8.4.3. LONGTERMS vs XPERIENCIA-5, Izquierdo 2015, Ford 2006 / Johnson 2003, Rio 2005 i Sindic 2005**

Celem zestawienia danych przedstawionych w poniższej tabeli jest ocena homogeniczności badania *LONGTERMS* dotyczącego terapii fingolimodem z badaniami *XPERIENCIA-5*, *Izquierdo 2015*, *Ford 2006 / Johnson 2003* i *Sindic 2005* dotyczącymi terapii octanem glatirameru oraz względem badania *Rio 2005*, w którym chorzy zostali poddani terapii interferonami beta.

Analizie porównawczej poddano charakterystyki demograficzne oraz metodykę badań. Na podstawie zgromadzonych danych stwierdzono, iż pomiędzy analizowanymi badaniami, w odniesieniu do większości cech nie występują znaczące różnice mogące mieć wpływ na obniżenie ich homogeniczności. W przypadku porównania liczby rzutów w poprzednim roku / 2 latach – porównanie było utrudnione ze względu na częściowe braki danych w badaniach. Również ze względu na braki danych nie było możliwe kompleksowe porównanie populacji chorych uczestniczących w poszczególnych badaniach pod względem liczby ognisk demielinizacyjnych. Należy jednocześnie uznać, że definicje punktów końcowych w analizowanych badaniach były zbieżne. Istotnym ograniczeniem jest bardzo zróżnicowana metodyka analizowanych badań. Zestawiono bowiem wyniki pochodzące z badań obserwacyjnych (w tym zarówno prospektywnych i retrospektywnych) z kontynuacjami badań randomizowanych.

Pomimo ograniczenia związanego z metodyką, w wyniku przeprowadzonej oceny można wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności analizowanych badań klinicznych. Ostatecznie homogeniczność oceniono jako średnią.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

---



Tabela 12.

Podsumowanie oceny homogeniczności badania *LONGTERMS* względem badań *XPERIENCIA-5*, *Izquierdo 2015*, *Ford 2006 / Johnson 2003*, *Rio 2005* i *Sindic 2005*

Cecha		Porównywane badania					
		FIN	Badania dla komparatora				
			GA				
		<i>LONGTERMS</i>	<i>XPERIENCIA-5</i>	<i>Izquierdo 2015</i>	<i>Ford 2006 / Johnson 2003</i>	<i>Sindic 2005</i>	<i>Rio 2005</i>
Charakterystyka demograficzna	Liczba chorych	277	149	120	125	350	495
	Liczba mężczyzn, n (%)	81 (29,2)	44 (29,5)	44 (36,7)	37 (29,6)	107 (30,6)	b/d (26-35**)
	Wiek, średnia (SD)	37,1-38,3*	36,3 (7,6)	44,5 (10,6)	34,6 (6,0)	36,2 (8,9)	31,3-35,3**
	Liczba rzutów w poprzednim roku, średnia (SD)	1,2-1,3*	1,5 (1,0)	0,97 (0,18)	b/d	b/d	1,07-1,36**
	Liczba rzutów w poprzednich 2 latach, średnia (SD)	1,8-1,9*	b/d	b/d	2,9 (1,3)	2,9 (1,6) (dla N=348)	b/d
	Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,5-2,7*	2,2 (1,3)	2,0 (1,3) (dla N=116)	2,8 (1,2)	2,7 (1,6)	2,0-2,4**
	Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>1</sub> zależnych <sup>^</sup> , średnia (SD)	2,8-3,4*	0,7 (1,5)	b/d	b/d	b/d	b/d

Cecha	Porównywane badania					
	FIN	Badania dla komparatora				
		GA				IFN
	LONGTERMS	XPERIENCIA-5	Izquierdo 2015	Ford 2006 / Johnson 2003	Sindic 2005	Rio 2005
Interwencja	FIN 0,5 mg raz/dobę, p.o. (po 60 m-cach)	GA w dawce zgodnej z praktyką kliniczną	GA w dawce zgodnej z praktyką kliniczną	GA 20 mg raz/dobę, s.c.	GA 20 mg raz/dobę, s.c.	IFN beta-1b s.c. (Betaferon®), IFN beta-1a i.m. (Avonex®) lub IFN beta-1a s.c. (Rebif®) (dawkowanie zgodnie z praktyką kliniczną)
Okres obserwacji	>84 m-cy	Średnia: 82,8 (SD: 16,8) m-cy	Średnia: 81,1 (SD: 51,8) m-cy	Publikacja <i>Johnson 2003</i> : 6 lat (72 mies.) Publikacja <i>Ford 2006</i> : 10 lat (120 mies.) – wyniki włączone do analizy dla 84 mies.	Średnia: 69 m-cy (zakres: 2-88 m-cy)	Średnia: 48,3 (SD: 28,7) m-cy Przedstawiono dane dla chorych leczonych 60 m-cy
Wspólne punkty końcowe, ocena spójności definicji	<ul style="list-style-type: none"> <li>* roczna częstość rzutów;</li> <li>* prawdopodobieństwo braku rzutu choroby;</li> <li>* brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach;</li> <li>* redukcja niesprawności na podstawie EDSS;</li> <li>* brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS;</li> <li>* redukcja lub brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS;</li> <li>* postęp niesprawności na podstawie EDSS.</li> </ul>					
Metodyka badania	Kontynuacja badania RCT, podwójnie zaślepione,	Badanie obserwacyjne, retrospektywne,	Badanie obserwacyjne, retrospektywne,	Kontynuacja badania RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe	Badanie obserwacyjne, prospektywne, wielośrodkowe,	Badanie obserwacyjne, prospektywne,

Cecha	Porównywane badania					
	FIN	Badania dla komparatora				
		GA				
	<i>LONGTERMS</i>	<i>XPERIENCIA-5</i>	<i>Izquierdo 2015</i>	<i>Ford 2006 / Johnson 2003</i>	<i>Sindic 2005</i>	<i>Rio 2005</i>
	wieloośrodkowe, międzynarodowe	kohortowe, wieloośrodkowe	kohortowe, jednoośrodkowe		program indywidualnego stosowania leku	kohortowe, jednoośrodkowe

\*zakres dla średnich z 3 grup analizowanych w badaniu *LONGTERMS*

\*\*zakres dla średnich z 3 grup analizowanych w badaniu *Rio 2015*

### 3.8.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (DL, EG) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [15] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 8.10).

### 3.8.6. Ocena jakości informacji

Ocenę jakości informacji zawartych w przeglądzie systematycznym oparto na ocenie wiarygodności badań randomizowanych i przeprowadzono ją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku (8.9).

Podczas analizy populacji SOT wykorzystane badania RCT to *FREEDOMS* i *FREEDOMS II*, natomiast w analizie populacji RES także uwzględniono badanie *FREEDOMS*, a dodatkowo badania *TRANSFORMS* i *AFFIRM*.

W badaniach randomizowanych uwzględnionych w analizie dla populacji SOT w prawie wszystkich domenach oceny odnotowano niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Jedynie w przypadku oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji ocena może być utrudniona z powodu braku informacji w badaniu *FREEDOMS II* o utajnieniu kodu randomizacji.

Z kolei w badaniach randomizowanych włączonych do analizy w populacji RES w większości domen oceny odnotowano niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. W zakresie oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji ocena jest utrudniona z powodu braku szczegółowych informacji o losowym przydziale do grup chorych z RES RRMS (dotyczy badań *TRANSFORMS* i *AFFIRM*) oraz z powodu braku informacji z publikacji badań o utajnieniu kodu randomizacji (dotyczy badań *TRANSFORMS* i *AFFIRM*).

---

Szczegóły oceny w 5 domenach przedstawiono w poniższych tabelach.

---

**Tabela 13.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT włączonych do analizy populacji SOT wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>FREEDOMS</i>		<i>FREEDOMS II</i>	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Szczegółowy opis prawidłowo przeprowadzonej randomizacji. Należy jednak zaznaczyć, że analizowane grupy chorych różniły się między sobą pod względem wartości początkowych w MSFC (różnica istotna statystycznie).	* Niskie ryzyko błędu	Brak opisu metody przydziału do grup, nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic między grupami pod względem wartości początkowych	* Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Randomizacja centralna	* Niskie ryzyko błędu	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	* Ocena ryzyka błędu jest utrudniona
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.	* Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.	* Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>FREEDOMS</i>		<i>FREEDOMS II</i>	
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>				
<p>Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)</p>	<p>Przydziału do grup nie znali: personel zbierający wyniki, osoba oceniająca wyniki i zespół monitorujący bezpieczeństwo.</p> <p><u>PROGRESJA CHOROBY:</u> 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.</p> <p><u>ZMIANY W OBRAZIE MRI:</u> Wyniki badania MRI oceniali lekarze radiolodzy, którzy nie znali przydziału chorych do grup.</p> <p><u>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</u> Dane dotyczące bezpieczeństwa i pełnego profilu korzyści i zagrożeń związanych z lekiem oceniał niezależny zespół.</p>	<p>* Niskie ryzyko błędu</p>	<p>Przydziału do grup nie znali: niezależny personel zbierający wyniki, osoba podająca pierwszą dawkę oraz cały personel firmy Novartis.</p> <p><u>RZUTY I PROGRESJA CHOROBY:</u> Ocena skuteczności leczenia (jak np. potwierdzenie rzutu choroby, ocena w skali EDSS, czy w kwestionariuszu MSFC) została przeprowadzona przez niezależnego lekarza specjalistę.</p> <p><u>ZMIANY W OBRAZIE MRI:</u> Wyniki badania MRI oceniali niezależni lekarze radiolodzy, którzy nie znali przydziału chorych do grup.</p>	<p>* Niskie ryzyko błędu</p>

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	FREEDOMS		FREEDOMS II	
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)</b>				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona i nie była znaczna. Należy jednak zauważyć, że nie była równomierna między grupami (znacznie więcej chorych utracono w grupie PLC). Powody utraty chorych mogą korelować z ocenianymi punktami końcowymi (zdarzenia niepożądane lub niezadowolająca skuteczność terapii).	* Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona i oceniono ją jako umiarkowaną. Trzeba jednak podkreślić, że była równomiernie rozłożona między grupami. Powody utraty chorych mogą korelować z ocenianymi punktami końcowymi (zdarzenia niepożądane lub niezadowolająca skuteczność terapii).	* Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)</b>				
Wybiórcze raportowanie	Punkty końcowe raportowano prawidłowo.	* Niskie ryzyko błędu	Punkty końcowe raportowano prawidłowo.	* Niskie ryzyko błędu

**Tabela 14.**

**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT włączonych do analizy populacji RES wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	FREEDOMS		TRANSFORMS		AFFIRM	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)</b>						
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Szczegółowy opis prawidłowo przeprowadzonej randomizacji. Brak istotnych statystycznie istotnych różnic między grupami pod	* Niskie ryzyko błędu	Szczegółowy opis prawidłowo przeprowadzonej randomizacji. Nie przedstawiono jednak danych demograficznych dla	* Ocena ryzyka błędu jest utrudniona	Szczegółowy opis prawidłowo przeprowadzonej randomizacji. Nie przedstawiono jednak wystarczających danych	* Ocena ryzyka błędu jest utrudniona



Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>FREEDOMS</i>		<i>TRANSFORMS</i>		<i>AFFIRM</i>	
	względem wartości początkowych.		chorych z RES RRMS, a stratyfikacja przeprowadzona była tylko względem ośrodka.		demograficznych umożliwiających ocenę prawidłowości przydziału do grup dla chorych z RES RRMS, a stratyfikacja przeprowadzona była tylko względem ośrodka.	
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Randomizacja centralna. Brak jednak informacji o stratyfikacji względem chorych z RES RRMS, co może obniżać szanse na prawidłową alokację tych chorych do analizowanych terapii. Należy jednak podkreślić, że nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupami pod względem wartości początkowych.	* Niskie ryzyko błędu	Randomizacja centralna. Brak jednak informacji o stratyfikacji względem chorych z RES RRMS, co może obniżać szanse na prawidłową alokację tych chorych do analizowanych terapii..	* Ocena ryzyka błędu jest utrudniona	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji. Brak też informacji o stratyfikacji względem chorych z RES RRMS, co może obniżać szanse na prawidłową alokację.	* Ocena ryzyka błędu jest utrudniona
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.	* Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.	* Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.	* Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>FREEDOMS</i>		<i>TRANSFORMS</i>		<i>AFFIRM</i>	
(lub klasy punktów końcowych)						
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Przydziału do grup nie znali: personel zbierający wyniki, osoba oceniająca wyniki i zespół monitorujący bezpieczeństwo.</p> <p><u>PROGRESJA CHOROBY:</u></p> <p>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.</p> <p><u>ZMIANY W OBRAZIE MRI:</u></p> <p>Wyniki badania MRI oceniali lekarze radiolodzy, którzy nie znali przydziału chorych do grup.</p> <p><u>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</u></p>	* Niskie ryzyko błędu	<p>Przydziału do grup oraz poziomu leukocytów we krwi nie znali: personel badawczy, lekarze oceniający wyniki, członkowie komitetu nadzorującego, ani statystycy analizujący badanie.</p> <p><u>ZMIANY W OBRAZIE MRI:</u></p> <p>Wyniki badania MRI oceniali lekarze radiolodzy, którzy nie znali przydziału chorych do grup.</p> <p><u>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</u></p> <p>Osoby zatrudnione przez sponsora, monitorowały dane dotyczące bezpieczeństwa pierwszej dawki niezależnie od personelu badawczego. Ogólne bezpieczeństwo w badaniu oceniła niezależna komisja</p>	* Niskie ryzyko błędu	<p>Przydziału do grup nie znali: personel, personel z firmy sponsorującej badanie zaangażowany w prowadzenie badania oraz zespół badawczy.</p> <p><u>PROGRESJA CHOROBY:</u></p> <p>Lekarze neurologi kontaktowali się z chorymi wyłącznie w czasie przeprowadzania obiektywnej oceny w skali EDSS i oceny neurologicznej.</p> <p><u>ZMIANY W OBRAZIE MRI:</u></p> <p>Osoby oceniające wyniki badania MRI nie znaly przydziału chorych do grup.</p>	* Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	FREEDOMS		TRANSFORMS		AFFIRM	
	Dane dotyczące bezpieczeństwa i pełnego profilu korzyści i zagrożeń związanych z lekiem oceniał niezależny zespół.		monitorująca dane i bezpieczeństwo terapii.			
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)</b>						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona i nie była znaczna. Należy jednak zauważyć, że nie była równomierna między grupami (znacznie więcej chorych utracono w grupie PLC). Powody utraty chorych mogą korelować z ocenianymi punktami końcowymi (zdarzenia niepożądane lub niezadowolająca skuteczność terapii).	* Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona i nie była znaczna. Nie odnotowano większych różnic między analizowanymi grupami pod względem utraty. Powody utraty chorych mogą korelować z ocenianymi punktami końcowymi (zdarzenia niepożądane lub niezadowolająca skuteczność terapii). Nie przedstawiono jednak informacji o utracie chorych oddzielnie w populacji RES RRMS.	* Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona i nie była znaczna. Nie odnotowano większych różnic między analizowanymi grupami pod względem utraty. Powody utraty chorych mogą korelować z ocenianymi punktami końcowymi (zdarzenia niepożądane). Nie przedstawiono jednak informacji o utracie chorych oddzielnie w populacji RES RRMS.	* Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>FREEDOMS</i>		<i>TRANSFORMS</i>		<i>AFFIRM</i>	
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>						
Wybiórcze raportowanie	Punkty końcowe raportowano prawidłowo.	* Niskie ryzyko błędu	Punkty końcowe raportowano prawidłowo.	* Niskie ryzyko błędu	Punkty końcowe raportowano prawidłowo.	* Niskie ryzyko błędu

### 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Analizę dla fingolimodu przeprowadzono uwzględniając 2 zarejestrowane wskazania. Podczas analizy pierwszego z nich (SOT) porównano fingolimod względem BSC, fingolimodu stosowanego krótkoterminowo oraz względem IFN beta-1b i GA. Analiza kolejnego wskazania (RES) obejmowała porównanie fingolimodu względem BSC, IFN beta oraz NAT.

Porównania wykonano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. brak rzutu choroby) 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 lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (**Peto OR**, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana oceny jakości życia w stosunku do wartości początkowych – ocena w EQ-5D) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla **współczynnika częstości** (ang. *rate ratio*) oraz hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*) 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. 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 podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

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

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

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

W populacji SOT metaanalizę danych z badań *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* wykonano z zastosowaniem efektów stałych ze względu na dużą homogeniczność w ocenianym punkcie końcowym – nie stwierdzono istotnych różnic w analizowanych wynikach badań. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki  $I^2$  w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość  $I^2$  przekraczała 50%. Zestawienia danych z badań wykonano opierając się wyłącznie na porównaniach opisowych.

W populacji RES porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [30]. Podczas tego porównania w przypadku rocznej częstości rzutów przyjęto, że współczynnik częstości przedstawiony w jednej z publikacji, można zastąpić parametrem MD, co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego.

Parametr HR w uzasadnionych przypadkach odwracano. Jeśli w publikacji podano wyniki dla porównania komparator vs interwencja:  $HR=a$  (95% CI: b; c), to w celu uzyskania wyniku dla porównania interwencja vs komparator wartości miary centralnej jak i przedziału ufności były odwracane zgodnie z następującym wzorem:  $HR=1/a$  (95% CI: 1/b; 1/c).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 15.**  
**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
<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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji 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)
Współczynnik częstości	Nie obliczany, podany w badaniu	Miara służąca do porównania między grupami częstości zdarzeń, które wystąpiły w określonym czasie
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

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku dychotomicznych pozytywnych punktów końcowych (np. brak rzutu choroby), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego brak rzutu choroby (populacja SOT) parametr OR wyniósł 2,68 (95% CI: 2,01; 3,56), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych FIN jest 2,68 razy większa niż w grupie PLC. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,23 (95% CI: 0,17; 0,30), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% większe w grupie leczonej FIN niż w grupie PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 4; 6), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu FIN zamiast PLC, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek, w którym nie stwierdza się rzutu choroby w czasie 24 miesięcy. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

---

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie rzutu choroby) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla wystąpienia rzutu choroby (populacja SOT) parametr OR wyniósł 0,45 (95% CI: 0,33; 0,62), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej FIN stanowi 45% tej szansy w grupie leczonej PLC. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,18 (95% CI: -0,25; -0,11), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 18% niższe w grupie FIN niż w grupie PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 6 (95% CI: 4; 10), co oznacza, że należy poddać 6 chorych leczeniu FIN zamiast PLC, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku rzutu w czasie 24 miesięcy.

Z kolei w przypadku parametru HR, gdy ocena dotyczy czasu do wystąpienia zdarzenia negatywnego, wartość poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo dla czasu do wystąpienia rzutu choroby (populacja SOT) jego wartość wyniosła 0,48 (95% CI: 0,39; 0,61) i oznacza, że podanie chorym FIN istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia rzutu o 48% w porównaniu z PLC.

W przypadku zdarzeń o charakterze negatywnym (np. ARR, roczna częstość rzutów choroby), podana w publikacjach wartość współczynnika częstości wynosząca poniżej 1 oznacza, iż częstość zdarzeń w wyznaczonym czasie jest niższa w grupie badanej. Przykładowo dla ARR (populacja SOT) współczynnik częstości wyniósł 0,52 (95% CI: 0,40; 0,66). Oznacza to, że częstość rzutów w ciągu roku jest mniejsza w grupie przyjmującej FIN niż PLC, a granice przedziału ufności nie zawierające zera świadczą o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał 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.

Przykładowo dla zmiany średniej liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd (populacja SOT) parametr MD wyniósł -0,90 (95% CI: -1,17; -0,63) i oznacza to, że średnia liczba tych ognisk była mniejsza w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Wartości przedziału ufności świadczą o istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Z kolei w sytuacji, gdy zmniejszenie wyniku nie jest wartością pożądaną, np. zmiana średniej objętości mózgu, parametr MD wyniósł 0,46 (95% CI: 0,25; 0,67). Wynik ten oznacza, że średnia objętość mózgu w grupie przyjmującej FIN zmniejszyła się mniej niż w grupie PLC, a wartości przedziału ufności świadczą o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

## **3.10. Wyniki analizy skuteczności**

### **– populacja SOT RRMS**

#### **3.10.1. FIN vs BSC**

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedynie 2 badania spełniające kryteria włączenia do analizy, w których bezpośrednio porównywano FIN względem BSC (przeprowadzono zaślepienie z wykorzystaniem PLC), z okresem obserwacji wynoszącym 24 miesiące. Wyniki dla komparatora oznaczono, tak jak w publikacjach do badania, jako grupę PLC. Należy jednakże pamiętać, że jest to określenie tożsame z BSC.

Populację wskazaną we wniosku refundacyjnym stanowią chorzy leczeni skutecznie przez co najmniej 5 lat fingolimodem, u których zasadne jest kontynuowanie tego leczenia. Najbardziej właściwe byłoby więc przedstawienie porównania FIN względem wybranych komparatorów w okresie obserwacji przekraczającym 5 lat. Odnaleziono jedynie badania porównujące z terapią paliatywną. Z uwagi na specyfikę choroby, stosowanie BSC (PLC) w eksperymentalnym badaniu klinicznym przez długi czas, nie znajduje uzasadnienia. Nie należy się więc spodziewać długookresowych danych dla porównania z BSC. Tym samym nie jest możliwe wykonanie porównania pośredniego (przez BSC) z wybranymi komparatorami stosowanymi długookresowo. Ponadto, decyzja o finansowaniu leczenia FIN przez 5 lat została podjęta w głównej mierze na podstawie dowodów naukowych przedstawionych dla 24 miesięcy

(dane długookresowe były ograniczone). W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu porównania z BSC na podstawie danych dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, czyli dla 24 miesięcy.

Skuteczność FIN w porównaniu z PLC przedstawiono na podstawie wyników z badań randomizowanych *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II*. W ramach porównania analizowano wyniki dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia (oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D);
- ⊗ rzuty choroby:
  - ⊗ roczna częstość rzutów;
  - ⊗ czas do wystąpienia rzutu choroby;
  - ⊗ występowanie rzutów choroby;
  - ⊗ rekonwalescencja po wystąpieniu rzutu choroby;
- ⊗ zmiany w obrazie MRI:
  - ⊗ ocena ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
  - ⊗ ocena ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
  - ⊗ ocena hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T-1 zależnych;
  - ⊗ zmiana objętości mózgu;
- ⊗ progresja choroby:
  - ⊗ czas do wystąpienia postępu niesprawności;
  - ⊗ ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS;
  - ⊗ ocena stopnia niesprawności na podstawie MSFC.

Z obydwu badań analizie poddano dane przedstawione dla populacji ITT oraz dane wyłącznie dla tych podgrup chorych, które były bliższe populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym, np. chorzy wcześniej leczeni. Pozostałe podgrupy uznano za nieistotne we wnioskowaniu o skuteczności fingolimodu w analizowanej populacji.

Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy, uwzględniano dane dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej 24 miesiące. W przypadku, gdy w publikacji podano wyniki w kilku miarach (np. średnia i mediana albo *rate ratio* i % redukcji – w analizie uwzględniano tylko jedną z miar, chyba że podanie kolejnej było uzasadnione).

Ponadto, p-wartość z publikacji podawano wyłącznie w sytuacji, w której nie było możliwe wykonanie obliczeń własnych lub odnotowano rozbieżności między obliczeniami własnymi a przedstawionymi w publikacji.

---

Opierając się na publikacji *EMA 2015*, wykonano metaanalizy danych z badań *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* wyłącznie dla ARR – autorzy publikacji *EMA 2015* nie wykonywali metaanaliz dla innych punktów końcowych. Populacje chorych zakwalifikowanych do tych badań różniły się między sobą pod względem odsetka chorych przyjmujących wcześniej DMT, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Metaanaliza ARR wykazała, że wyniki cechują się wysoką homogenicznością, co może świadczyć o tym, że poprzednio przyjmowana terapia może nie mieć wpływu na ten punkt końcowy, w przypadku innych punktów końcowych odnotowywano niespójności w wynikach. Dlatego uznano, że w przypadku wykonywania metaanaliz postępowanie analogicznie jak w opracowaniu *EMA 2015* jest właściwe.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### **3.10.1.1. Jakość życia (EQ-5D)**

Po zastosowaniu FIN zaobserwowano większe obniżenie średniej punktów w kwestionariuszu EQ-5D niż po zastosowaniu PLC, co świadczy o poprawie jakości życia u chorych stosujących fingolimod. Z kolei w EQ-5D VAS odnotowano podwyższenie średniej punktów w grupie chorych otrzymujących FIN (w grupie PLC średnia punktów obniżyła się), co także świadczy o poprawie jakości życia wśród chorych w grupie FIN i pogorszeniu w grupie PLC.

Nie odnotowano jednak różnic istotnych statystycznie między FIN i PLC wśród chorych uczestniczących w badaniu *FREEDOMS II*.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 16.**  
**Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D**

Badanie (publikacja)	OBS <sup>40</sup>	Punkt końcowy	FIN		PLC		MD (95% CI)	IS <sup>41</sup>
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
FREEDOMS II (Calabresi 2014)	24 mies.	EQ-5D Zmiana w stosunku do wartości początkowych [pkt]	-0,016 (0,199)	358	-0,004 (0,230)	355	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		EQ-5D VAS Zmiana w stosunku do wartości początkowych [pkt]	0,04 (15,04)	358	-0,67 (15,21)	355	0,71 (-1,51; 2,93)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

### 3.10.1.2. Rzuty choroby

#### 3.10.1.2.1 Roczna częstość rzutów (ARR)

Analiza rocznej częstości rzutów wykazała, iż stosowanie fingolimodu skutecznie zmniejsza częstość rzutów wśród chorych z RRMS. W badaniach *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II* uzyskano statystycznie istotne różnice między FIN i PLC. Metaanalizy danych z obydwu badań wzmacniają powyższe wnioskowanie, ponieważ zarówno w wyniku metaanalizy przeprowadzonej przez EMA jak i przeprowadzonej przez autorów niniejszej analizy, potwierdzają istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść fingolimodu.

Należy zauważyć, że podczas kumulacji danych z badań *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* odnotowano wysoką homogeniczność wyników ( $I^2=0\%$ ), pomimo tego, że w pierwszym badaniu ponad 40% chorych otrzymywało wcześniej DMT a w drugim aż 75%. Może to świadczyć o tym, że poprzednia terapia prawdopodobnie nie ma wpływu na ARR.

<sup>40</sup> okres obserwacji

<sup>41</sup> istotność statystyczna

---

Analiza podgrup chorych wydzielonych w badaniu *FREEDOMS*: wcześniej leczonych, wcześniej leczonych IFN beta oraz wcześniej leczonych GA pozostaje spójna z wynikami w całej populacji chorych jak i z wynikami metaanaliz.

Wyniki przedstawiono poniżej w tabelach oraz na rysunku.

**Tabela 17.**  
**Roczna częstość rzutów (ARR)**

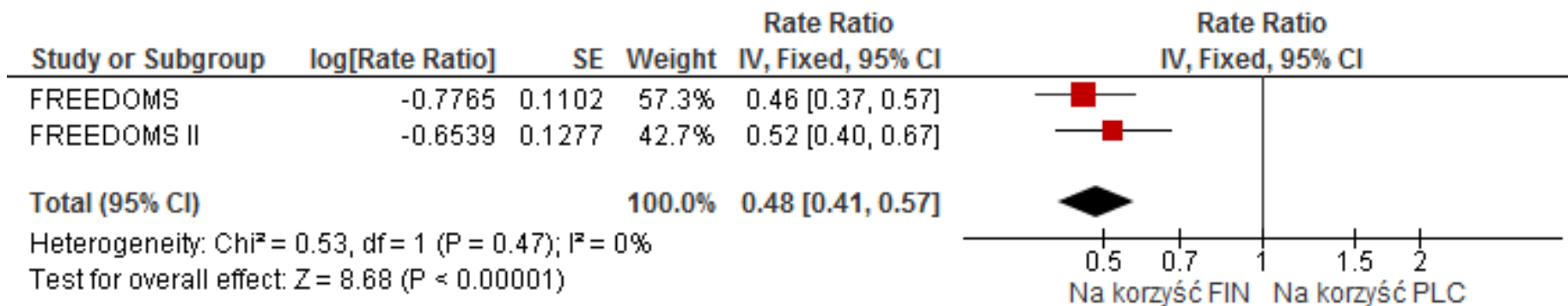
Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		Współczynnik częstości (95% CI)	IS
			Współczynnik (95% CI)	N	Współczynnik (95% CI)	N		
<i>FREEDOMS (Kappos 2010, Devonshire 2012)</i>	24 mies.	ARR	0,18* (0,15; 0,22)	425	0,40* (0,34; 0,47)	418	0,46 (0,37; 0,57)*	TAK p<0,0001
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			0,21** (0,17; 0,25)	358	0,40** (0,34; 0,48)	355	0,52 (0,40; 0,66)	TAK p<0,0001
metaanaliza <i>FREEDOMS I</i> i <i>FREEDOMS II</i> (EMA 2015)			0,20 (b/d)	783	0,42 (b/d)	773	0,48 (0,41; 0,56)	TAK p<0,0001
metaanaliza <i>FREEDOMS I</i> i <i>FREEDOMS II</i> (obliczenia własne)			b/d	783	b/d	773	0,48 (0,41; 0,57)***	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*na podstawie danych z *EMA 2015* średnie obliczane metodą najmniejszych kwadratów dla FIN i PLC wynoszą odpowiednio: 0,21 i 0,45, a współczynnik częstości wynosi 0,46 (95% CI: 0,37; 0,56)

\*\*na podstawie danych z *EMA 2015* średnie dla FIN i PLC wynoszą odpowiednio: 0,20 i 0,39

\*\*\*obliczenia wykonano stosując odwrotną wariancję, przyjmując że rozkład jest skośny

**Rysunek 6.**  
**Roczna częstość rzutów (ARR) – metaanaliza**



**Tabela 18.**  
**Roczna częstość rzutów (ARR) – wyniki dla podgrup chorych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		Współczynnik częstości (95% CI)	IS
			Współczynnik (95% CI)	N	Współczynnik (95% CI)	N		
<b>Chorzy wcześniej leczeni</b>								
<i>FREEDOMS (Devonshire 2012)</i>	24 mies.	ARR	0,28 (0,22; 0,36)	181	0,53 (0,43; 0,65)	169	0,54 (0,39; 0,74)	TAK p<0,0001
<b>Chorzy wcześniej leczeni interferonem beta</b>								
<i>FREEDOMS (EMA 2011, Kremenchutzky 2014)</i>	24 mies.	ARR	0,309 (b/d)	127	0,584 (b/d)	115	0,53 (0,37; 0,77)	TAK p=0,0008
<b>Chorzy wcześniej leczeni GA</b>								
<i>FREEDOMS (EMA 2011, Kremenchutzky 2014)</i>	24 mies.	ARR	0,303 (b/d)	42	0,610 (b/d)	44	0,50 (0,26; 0,93)	TAK p=0,0301
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								



### 3.10.1.2.2 Czas do wystąpienia rzutu choroby

Czas do wystąpienia rzutu choroby jest istotnie statystycznie dłuższy wśród chorych przyjmujących FIN niż u chorych stosujących PLC.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Czas do wystąpienia rzutu choroby**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		HR (95% CI)	IS
			Średnia % (95% CI)	N	Średnia % (95% CI)	N		
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	24 mies.	Czas do wystąpienia rzutu choroby	70,4 (66,0; 74,8)	425	45,6 (40,7; 50,6)	418	0,48 (0,39; 0,61)	TAK p<0,001
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			71,5 (66,6; 76,4)	358	52,7 (47,2; 58,2)	355	0,52 (0,40; 0,67)	TAK p<0,0001
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

### 3.10.1.2.3 Występowanie rzutów choroby

Analiza częstości występowania rzutów choroby świadczy o wysokiej skuteczności fingolimodu, ponieważ odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami przyjmującymi FIN i PLC i w większości przypadków siła interwencji jest duża. Jedynie w przypadku oceny częstości występowania rzutów o różnym nasileniu, stwierdzono brak różnic między grupami w odniesieniu do pojawiania się rzutów o łagodnym nasileniu. Należy tutaj jednak zaznaczyć, że wyniki analiz częstości rzutów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu świadczą na korzyść fingolimodu.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

**Tabela 20.**  
**Występowanie rzutów choroby**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>	24 mies.	Brak rzutu choroby	302 (71,1)	425	200 (47,8)	418	2,68 (2,01; 3,56)	0,23 (0,17; 0,30)	5 (4; 6)	TAK
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			265 (74,0)	358	200 (56,3)	355	2,21 (1,61; 3,03)	0,18 (0,11; 0,25)	6 (4; 10)	TAK
		Rzut choroby	93 (26,0)	358	155 (43,7)	355	0,45 (0,33; 0,62)	-0,18 (-0,25; -0,11)	6 (4; 10)	TAK
		Rzut choroby o łagodnym nasileniu	24 (6,7)	358	20 (5,6)	355	1,20 (0,65; 2,22)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Rzut choroby o umiarkowanym nasileniu	40 (11,2)	358	81 (22,8)	355	0,43 (0,28; 0,64)	-0,12 (-0,17; -0,06)	9 (6; 17)	TAK
		Rzut choroby o ciężkim nasileniu	29 (8,1)	358	54 (15,2)	355	0,49 (0,30; 0,79)	-0,07 (-0,12; -0,02)	15 (9; 50)	TAK
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>		≥2 rzuty choroby	35 (8,2)	425	90 (21,5)	418	0,33 (0,22; 0,50)	-0,13 (-0,18; -0,09)	8 (6; 12)	TAK

**GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna**

---

#### **3.10.1.2.4 Rekonwalescencja po wystąpieniu rzutu choroby**

W badaniu *FREEDOMS II* analizowano częstość, z jaką dochodziło do powrotu do stanu zdrowia sprzed rzutu (wraz z oceną stopnia rekonwalescencji). Niewielki i zbliżony odsetek w obydwu analizowanych grupach chorych nie powrócił do stanu zdrowia sprzed rzutu. Różnic między grupami nie stwierdzono także w przypadku występowania częściowego powrotu do stanu zdrowia sprzed rzutu. Należy jednak zauważyć, że istotnie statystycznie mniej chorych w grupie FIN całkowicie powróciło do stanu zdrowia sprzed rzutu, niż w grupie PLC. Siła interwencji jest duża.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane i obliczenia.

**Tabela 21.**  
**Rekonwalescencja po wystąpieniu rzutu choroby\***

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
FREEDOMS II (Calabresi 2014)	24 mies.	Brak zmian	5 (1,4)	358	6 (1,7)	355	0,82 (0,25; 2,72)	-0,003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Częściowy powrót do stanu zdrowia sprzed rzutu	30 (8,4)	358	41 (11,5)	355	0,70 (0,43; 1,15)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
		Całkowity powrót do stanu zdrowia sprzed rzutu	55 (15,4)	358	98 (27,6)	355	0,48 (0,33; 0,69)	-0,12 (-0,18; -0,06)	8 (5; 16)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*utracono dane dla 3 chorych w grupie FIN i 10 chorych w grupie PLC

---

### **3.10.1.3. Zmiany w obrazie MRI**

#### **3.10.1.3.1 Ocena ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd**

Po 24 miesiącach stosowania FIN odnotowano znaczną poprawę w zakresie redukcji ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd.

U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie FIN niż PLC stwierdzono brak ww. ognisk demielinizacyjnych, a siła interwencji jest duża.

Wykazano także istotną statystycznie różnicę między analizowanymi grupami podczas oceny różnicy średniej liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz w różnicy średniej objętości tych ognisk.

Różnice świadczą na korzyść FIN, a szczegółowe obliczenia znajdują się w poniższych tabelach.

---

**Tabela 22.**

**Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	24 mies.	Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd	331 (89,7)**	369*	216 (65,1)	332*	4,68 (3,12; 7,01)	0,25 (0,19; 0,31)	4 (4; 6)	TAK
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			234 (87,0)	269	167 (65,2)	256	3,56 (2,30; 5,52)	0,22 (0,15; 0,29)	5 (4; 7)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka</b>										

\*dane uzyskane w ciągu 30 dni po zakończeniu terapii GKS (leczenie rzutu) wykluczano z analizy

\*\*w publikacji *Radue 2012* odsetek wynosi 89,1, prawdopodobnie jest to błąd pisarski

**Tabela 23.**  
**Ocena ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmacnieniu Gd**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)	24 mies.	Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmacnieniu Gd	0,2 (0,8)	369*	1,1 (2,4)	332*	-0,90 (-1,17; -0,63)	TAK
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			0,4 (1,84)	269	1,2 (2,97)	256	-0,80 (-1,23; -0,37)	TAK
<i>FREEDOMS</i> (Radue 2012)		Średnia objętość ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmacnieniu Gd [mm <sup>3</sup> ]	39 (245)	369	149 (439)	332	-110,00 (-163,43; -56,57)	TAK

**GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka**

\*dane uzyskane w ciągu 30 dni po zakończeniu terapii GKS (leczenie rzutu) wykluczano z analizy

---

### 3.10.1.3.2 Ocena ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych

Na podstawie danych z badań *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* udowodniono, że stosowanie FIN skutecznie hamuje postęp choroby.

Wykazano statystycznie istotną różnicę między grupami w odniesieniu do odsetka chorych, u których nie stwierdzono po 24 miesiącach terapii nowych lub nowopowiększonych ognisk (duża siła interwencji), a także w odniesieniu do średniej liczby tych ognisk jak i ich objętości. Różnice świadczą na korzyść FIN.

Analizie poddano także częstość występowania jednocześnie ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd jak i ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych. W wyniku porównania FIN z PLC uzyskano statystycznie istotną różnicę między grupami, świadczącą na korzyść FIN, a parametr NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

---



**Tabela 24.**

**Odsetek chorych bez nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	24 mies.	Brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	187 (50,5)	370	72 (21,2)	339	3,79 (2,72; 5,27)	0,29 (0,23; 0,36)	4 (3; 5)	TAK
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			133 (50,4)	264	65 (25,9)	251	2,91 (2,00; 4,21)	0,24 (0,16; 0,33)	5 (4; 7)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka</b>										

**Tabela 25.**

**Ocena nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)	24 mies.	Średnia liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	2,5 (7,2)	370*	9,8 (13,2)	339*	-7,30 (-8,89; -5,71)	TAK
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			2,3 (7,26)	264	8,9 (13,86)	251	-6,60 (-8,53; -4,67)	TAK
<i>FREEDOMS</i> (Radue 2012)		Średnia objętość nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych Zmiana bezwzględna w stosunku do wartości początkowych [mm <sup>3</sup> ]	-24 (2360)	372	1045 (2716)	342	-1069,00 (-1443,66; -694,34)	TAK
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		Średnia objętość nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	10,6 (103,5)	368	33,8 (106,9)	339	-23,20 (-38,73; -7,67)	TAK
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		Zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych [mm <sup>3</sup> ]	13,74 (217,09)	262	25,06 (81,10)	247	-11,32 (-39,49; 16,85)	TAK**
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

\*wyniki przedstawiono dla chorych, którzy w momencie odczytywania danych ukończyli 24-miesięczny okres obserwacji

\*\*p-wartość podana w publikacji wynosi <0,0001 co oznacza, że różnica między grupami jest statystycznie istotna, nie wynika to jednak z przedziałów ufności po obliczeniu MD, nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

**Tabela 26.**

**Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS (Radue 2012)</i>	24 mies.	Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	186 (50,7)	367	69 (21,0)	328	3,86 (2,76; 5,39)	0,30 (0,23; 0,36)	4 (3; 5)	TAK
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			133 (50,4)	264	65 (26,1)	249	2,87 (1,98; 4,17)	0,24 (0,16; 0,32)	5 (4; 7)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka</b>										

---

### **3.10.1.3.3 Ocena hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych**

Podczas analizy średniej objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano w przypadku zmiany bezwzględnej w stosunku do wartości początkowych. Różnica ta świadczy na korzyść FIN. Z kolei uwzględnienie zmiany procentowej nie pozwalało na uzyskanie istotnej statystycznie różnicy między FIN i PLC.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27.**  
**Ocena hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>FREEDOMS (Radue 2012)</i>	24 mies.	Średnia objętość hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych Zmiana bezwzględna w stosunku do wartości początkowych [mm <sup>3</sup> ]	33 (536)	372	173 (690)	340	-140,00 (-231,36; -48,64)	TAK
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>		Średnia objętość hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych	8,8 (76,3)	346	50,7 (388,3)	305	-41,9 (-86,21; 2,41)	NIE
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>		Zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych [mm <sup>3</sup> ]	12,64 (211,07)	225	26,42 (148,80)	209	-13,78 (-47,95; 20,39)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

### 3.10.1.3.4 Zmiana objętości mózgu

Podczas stosowania fingolimodu przez 24 miesiące objętość mózgu chorych uległa zmniejszeniu w mniejszym stopniu niż u chorych stosujących PLC. Wykazana różnica jest statystycznie istotna i świadczy na korzyść FIN. Podobne wyniki uzyskano w podgrupie chorych wcześniej leczonych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 28.**  
**Średnia zmiana objętości mózgu**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>FREEDOMS (Kappos 2010, EMA 2011)</i>	24 mies.	Średnia objętość mózgu Zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych [mm <sup>3</sup> ]	-0,843 (1,31)	357	-1,306 (1,5)	331	0,46 (0,25; 0,67)	TAK
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>	24 mies.		-0,858 (1,222)	266	-1,279 (1,503)	249	0,42 (0,18; 0,66)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka								

**Tabela 29.**  
**Średnia zmiana objętości mózgu – wyniki dla podgrupy chorych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Chorzy wcześniej leczeni*								
<i>FREEDOMS (Radue 2012)</i>	24 mies.	Średnia objętość mózgu Zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych [mm <sup>3</sup> ]	-0,76 (1,22)	181	-1,49 (1,74)	169	0,73 (0,41; 1,05)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka								

---

\*analiza *post hoc*

#### **3.10.1.4. Progresja choroby**

##### **3.10.1.4.1 Czas do wystąpienia postępu niesprawności**

W badaniach włączonych do analizy czas do wystąpienia postępu niesprawności był dłuższy wśród chorych stosujących fingolimod niż w grupie, w której podawano PLC, niezależnie od tego po jakim czasie postęp niesprawności zastał potwierdzony (3 lub 6 miesięcy). Skumulowane prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia było w każdym przypadku wyższe w grupie leczonej FIN.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w badaniu *FREEDOMS* wykazano różnice istotne statystycznie, a w badaniu *FREEDOMS II* istotności tych nie wykazano. Niespójność ta może być spowodowana np. różnicami w populacjach chorych włączonych do obydwu badań – w badaniu *FREEDOMS II* uczestniczyło znacznie więcej chorych, którzy wcześniej byli leczeni. Taki wniosek zdają się potwierdzać wyniki analiz w podgrupach chorych wcześniej leczonych. W badaniu *FREEDOMS* wydzielono podgrupy, które wcześniej otrzymywały DMT lub tylko IFN beta czy GA. We wszystkich tych podgrupach nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi terapiami, co może świadczyć o tym, że wcześniejsze leczenie ma wpływ na czas, w jakim pojawi się postęp niesprawności. Chorzy wcześniej już leczeni są najprawdopodobniej w gorszym stanie zdrowia, dlatego choroba może u nich postępować szybciej.

Poniższe tabele przedstawiają szczegółowe dane.

**Tabela 30.**  
**Czas do wystąpienia postępu niesprawności**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		HR (95% CI)	IS
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<b>Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach</b>								
<i>FREEDOMS (Kappos 2010, EMA 2011)</i>	24 mies.	Czas do wystąpienia postępu niesprawności	82,3 (78,63; 86,05)	425	75,9 (71,69; 80,20)	418	0,70 (0,52; 0,96)*	TAK p=0,024
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			74,7 (69,9; 79,5)	266	71,0 (65,9; 76,1)	249	0,83 (0,61; 1,12)	NIE p=0,227
<b>Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach</b>								
<i>FREEDOMS (Kappos 2010, EMA 2011)</i>	24 mies.	Czas do wystąpienia postępu niesprawności	87,5 (84,3; 90,7)	425	81,0 (77,1; 84,9)	418	0,63 (0,44; 0,90)	TAK p=0,011
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			86,2 (82,3; 90,0)	266	82,2 (77,9; 86,4)	249	0,72 (0,48; 1,07)	NIE p=0,101
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*w dokumencie *EMA 2011* odnotowano niespójność danych – w jednym miejscu dokumentu przedstawiony jest HR taki jak w tabeli, natomiast w innym jest 0,71 (95% CI: 0,52; 0,96)

**Tabela 31.**  
**Czas do wystąpienia postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach – wyniki dla podgrup chorych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		HR (95% CI)	IS
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<b>Chorzy wcześniej leczeni</b>								
<i>FREEDOMS (Devonshire 2012)</i>	24 mies.	Czas do wystąpienia postępu niesprawności	80,1 (74,1; 86,1)	181	76,3 (69,6; 83,0)	169	0,70 (0,43; 1,14)	NIE p=0,15



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		HR (95% CI)	IS
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<b>Chorzy przyjmujący wcześniej interferon beta</b>								
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>	24 mies.	Czas do wystąpienia postępu niesprawności	b/d	127	b/d	115	0,98 (0,57; 1,69)	NIE p=0,953
<b>Chorzy przyjmujący wcześniej GA</b>								
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>	24 mies.	Czas do wystąpienia postępu niesprawności	b/d	42	b/d	44	0,62 (0,24; 1,63)	NIE p=0,332
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*w dokumencie *EMA 2011* parametr HR wynosił 0,82 (95% CI: 0,53; 1,31); p-wartość: 0,408 – nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

### 3.10.1.4.2 Ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS

Po 24 miesiącach w grupie przyjmującej FIN w badaniu *FREEDOMS* średnia zmiana wyniku w skali EDSS świadczy o braku postępu niesprawności (średnia wyniku w skali nie zmieniła się) natomiast w grupie otrzymującej PLC zaobserwowano progresję niesprawności (średnia EDSS wzrosła). Różnica między FIN i PLC jest statystycznie istotna na korzyść FIN.

Uzyskane wyniki nie są jednak spójne z badaniem *FREEDOMS II*, w którym nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupami, chociaż w grupie FIN odnotowano mniejszy postęp niesprawności. Możliwe, że różnica w wynikach z obydwu badań jest spowodowana różnicami w grupach chorych kwalifikowanych do tych badań. W badaniu *FREEDOMS* mniejszy odsetek chorych otrzymywał wcześniej leczenie.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**  
**Średnia zmiana wyniku w skali EDSS**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	24 mies.	Średni wynik w skali EDSS Zmiana w stosunku do wartości początkowych [pkt]	0,0 (0,88)	425	0,13 (0,94)	418	-0,13 (-0,25; -0,01)	TAK
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			0,046 (1,02)	266	0,055 (1,20)	249	-0,01 (-0,20; 0,18)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

### 3.10.1.4.3 Ocena stopnia niesprawności na podstawie MSFC

Zmiana stopnia niesprawności chorych oceniana była także za pomocą skali MSFC. Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych u chorych stosujących FIN wskazuje na poprawę niesprawności (badanie *FREEDOMS*) lub stabilizację (badanie *FREEDOMS II*), z kolei u chorych przyjmujących PLC średnia punktów w tej skali świadczy o postępie niesprawności (w obydwu włączonych badaniach). Należy zauważyć, że różnice uzyskane w badaniu *FREEDOMS* są statystycznie istotne, a w badaniu *FREEDOMS II* nie (choć autorzy tej publikacji wskazują, że różnica jest statystycznie istotna). Uzyskane wyniki nie są więc jednoznaczne.

Wyniki analizy poszczególnych testów w skali MSFC wskazują, że u chorych stosujących FIN możliwe jest uzyskanie lepszych wyników (świadczących o mniejszym stopniu niesprawności) niż u chorych otrzymujących PLC. Różnice istotne statystycznie stwierdzono jednak tylko w przypadku jednego z testów (PASAT 3).

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

**Tabela 33.**  
**Średnia zmiana wyniku w skali MSFC**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
FREEDOMS (Kappos 2010)	24 mies.	Wynik ogółem w skali MSFC Zmiana w stosunku do wartości początkowych [pkt]	0,03 (0,39)	425	-0,06 (0,57)	418	0,09 (0,02; 0,16)	TAK
			0,00 (0,60)	266**	-0,07 (0,54)	249**	0,07 (-0,03; 0,17)	NIE*
Czas przejścia 25 stóp w skali MSFC Zmiana w stosunku do wartości początkowych [s]		0,5 (3,7)	275**	0,7 (2,8)	260**	-0,20 (-0,75; 0,35)	NIE	
Test 9 patyczków w skali MSFC Zmiana w stosunku do wartości początkowych [s]		0,02 (5,5)	277**	0,46 (4,6)	262**	-0,44 (-1,29; 0,41)	NIE	
Test PASAT 3 w skali MSFC Zmiana w stosunku do wartości początkowych [liczba poprawnych odpowiedzi]		1,9 (5,9) mediana=2	273**	b/d (7,5) mediana=1	261**	n/o	TAK p=0,007	
FREEDOMS II (Calabresi 2014)								
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*p-wartość podana w publikacji wynosi 0,012 co oznacza, że różnica między grupami jest statystycznie istotna, nie wynika to jednak z przedziałów ufności po obliczeniu MD, nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

\*\*wyniki przedstawiono dla chorych, którzy w momencie odczytywania danych ukończyli 24-miesięczny okres obserwacji

### 3.10.2. FIN 24 mies. vs FIN >24 mies.

Specyficzne warunki, w jakich jest obecnie finansowany fingolimod, czyli program lekowy z narzuconym administracyjnie i nieznajdującym uzasadnienia w praktyce lekarskiej czasu leczenia ograniczony do 5 lat, sprawia, że jedną z technologii jaką może zastąpić fingolimod stosowany dopóki leczenie jest skuteczne jest obecnie stosowany fingolimod (do 5 lat).

Warto nadmienić, że decyzja o finansowaniu leczenia FIN przez 5 lat została podjęta w głównej mierze na podstawie dowodów naukowych przedstawionych dla 24 miesięcy (dane długoterminowe były ograniczone). Dlatego zdecydowano o zestawieniu danych dla grup chorych otrzymujących fingolimod w badaniach randomizowanych trwających 24 miesiące, z grupami chorych otrzymujących fingolimod w okresie obserwacji dłuższym niż 24 miesiące. Pozwoli to na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy skuteczność fingolimodu utrzymuje się przy długoletnim stosowaniu, a tym samym, czy finansowanie tej technologii dopóki jest skuteczna, jest uzasadnione.

Najdłuższe odnalezione badanie przeprowadzone z udziałem chorych leczonych FIN trwało >84 miesiące (badanie *LONGTERMS*). Ponadto, odnaleziono badania z krótszym okresem obserwacji (przedłużenia badań *FREEDOMS* oraz *TRANSFORMS*). Dla zachowania przejrzystości uzyskanych zestawień przedstawiono jedynie te punkty końcowe, które analizowano jednocześnie w badaniu *FREEDOMS* lub *FREEDOMS II* oraz w badaniu *LONGTERMS*. Po wybraniu punktów końcowych analizowanych jednocześnie w najkrótszym (24 miesiące) i najdłuższym (>84 miesiące) okresie obserwacji, do analizy tych punktów uwzględniano także dane dla innych okresów obserwacji (np. 48 czy 60 mcy). Tym samym, punkty końcowe podane wyłącznie w innych niż najdłuższy i najkrótszy okres obserwacji były pomijane w celu zachowania przejrzystości analizy.

Ocenę skuteczności FIN 24 mies. w porównaniu z FIN >24 mies. przedstawiono na podstawie zestawienia danych z badań *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II* z danymi z przedłużeń badań *FREEDOMS* (48 m-cy) i *TRANSFORMS* (54 mies.) oraz z danymi z badania *LONGTERMS* (>84 mies.). W ramach zestawienia analizowano wyniki dla następujących punktów końcowych:

- 
- ⊗ rzuty choroby:
    - ⊗ roczna częstość rzutów;
    - ⊗ prawdopodobieństwo braku rzutu choroby;
  - ⊗ zmiany w obrazie MRI:
    - ⊗ ocena ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
    - ⊗ ocena ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
    - ⊗ ocena ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz ocena ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
    - ⊗ zmiana objętości mózgu;
  - ⊗ progresja choroby:
    - ⊗ ocena postępu niesprawności.

W przypadku, gdy w jednym badaniu przedstawiono więcej niż 1 grupę spełniającą kryteria włączenia do analizy, w niniejszym dokumencie przedstawiano tylko tą, która była bliższa populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym lub wyniki z niej cechowały się wyższą wiarygodnością. Wybierano zawsze dane najwyższej jakości. Przykładowo w badaniu *Kappos 2015* przedstawiono wyniki dla 2 grup spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy: grupa chorych która wcześniej przyjmowała PLC a następnie rozpoczęła przyjmowanie FIN w dawce 0,5 mg oraz grupa chorych która przez cały okres trwania badania przyjmowała FIN w dawce 0,5 mg. Do analizy wybrano ostatnią wymienioną grupę.

Wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

---

### 3.10.2.1. Rzuty choroby

Roczna częstość rzutów prawdopodobnie nie ulegnie zmianie przy długotrwałym stosowaniu fingolimodu. Dane uzyskiwane w badaniach, w których okresy obserwacji wynosiły 24, 48, 54 i ostatecznie >84 miesiące świadczą o utrzymującej się wysokiej skuteczności FIN w zakresie redukcji rocznej częstości rzutów choroby.

Szczegółowe zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 34.**  
**Roczna częstość rzutów**

ARR Współczynnik (95% CI)	<b>badanie FREEDOMS (publikacja Kappos 2010)</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=425)</b>								
	0,18 (0,15; 0,22)								
	<b>badanie FREEDOMS II (publikacja Calabresi 2014)</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=358)</b>								
	0,21 (0,17; 0,25)								
ARR Współczynnik (95% CI)	<b>przedłużenie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2015)</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=425)</b>								
	0,19 (0,16; 0,22)								
	<b>przedłużenie badania TRANSFORMS (publikacja Cohen 2016)</b>								
ARR Współczynnik (95% CI)	<b>FIN 0,5 mg (N=429)</b>								
	0,17 (b/d)								
ARR Współczynnik (95% CI)	<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)</b>								
	<b>FIN 5,0/1,25 mg/PLC -&gt; FIN 0,5 mg (N=281)</b>								
0,18 (b/d)									
OBS [mies.]	12	24	36	48	54	60	72	>84	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

Szansa na niewystąpienie rzutu choroby może się zmniejszać wraz z upływem czasu ze względu na postępujący charakter choroby. Wyniki odnalezionych badań, w których chorzy przyjmowali fingolimod wskazują na utrzymującą się przy długim stosowaniu dużą skuteczność fingolimodu w tym zakresie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**Prawdopodobieństwo braku rzutu choroby**

Brak rzutu choroby Średnia % (95% CI)	<b>badanie FREEDOMS (publikacja Kappos 2010)</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=425)</b>								
	70,4 (66,0; 74,8)								
	<b>badanie FREEDOMS II (publikacja Calabresi 2014)</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=266)</b>								
	71,5 (66,6; 76,4)								
<b>przedłużenie badania TRANSFORMS (publikacja Cohen 2016)</b>									
<b>FIN 0,5 mg (N=429)</b>									
59 (b/d)									
<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)</b>									
<b>FIN 5,0/1,25 mg/PLC -&gt; FIN 0,5 mg (N=281)</b>									
55-66 (b/d)									
<b>OBS [mies.]</b>	12	24	36	48	54	60	72	>84	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.10.2.2. Zmiany w obrazie MRI

Na podstawie analizy odnalezionych badań możliwe jest wnioskowanie, że fingolimod skutecznie i długotrwale hamuje postęp choroby. Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd stwierdza się u wysokiego odsetka chorych także w kolejnych latach. Skuteczność FIN w tym zakresie prawdopodobnie będzie się utrzymywała przy długoletnim stosowaniu.

Dokładne dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 36.**  
**Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd**

Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=369)							
	331 (89,7)							
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=269)							
	234 (87,0)							
		przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i> )						
		FIN 0,5 mg (N=305)						
		266 (87,2)						
		badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )						
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281)						
		233 (82,9)						
OBS [mies.]	12	24	36	48	54	60	72	>84
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka								

Analiza wyników z odnalezionych badań wskazuje na wysoką skuteczność FIN w hamowaniu powstawania nowych lub powiększaniu się już istniejących ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2 zależnych. Z upływem czasu u coraz większego odsetka chorych obserwowano brak nowych lub nowopowiększonych ognisk. W przypadku wyników przedłużenia badania *TRANSFORMS* należy zauważyć, że podany odsetek chorych dotyczy okresu obserwacji od 13. do 48. miesiąca, co może być przyczyną odstawiania danych.



Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**

**Odsetek chorych bez nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych**

Brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i> )									
	FIN 0,5 mg (N=370) 187 (50,5)									
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i> )									
	FIN 0,5 mg (N=264) 133 (50,4)									
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i> )*									
	FIN 0,5 mg (N=324) 136 (42,0)									
badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )										
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 219 (77,9)										
OBS [mies.]	12	24	36	42	48	54	60	72	>84	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka										

\*w publikacji podano dane dla okresu obserwacji od 13. do 48. miesiąca; przez pierwsze 12 miesięcy chorzy także przyjmowali FIN; dla większej przejrzystości analizy wyniki w tabeli przedstawiono z przesunięciem o 12 miesięcy

Podczas analizy ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd jak i nowych lub nowopowiększonych ognisk w obrazach T2-zależnych łącznie, także obserwowana jest długo utrzymująca się wysoka skuteczność fingolimodu.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

**Tabela 38.**

**Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz bez nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych**

Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Radue 2012</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=367) 186 (50,7)							
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=264) 133 (50,4)							
badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )								
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 214 (76,2)								
OBS [mies.]	12	24	36	48	54	60	72	>84
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

Zmniejszanie objętości mózgu najskuteczniej jest hamowane w początkowych latach terapii. Z upływem czasu zmniejszenie pogłębia się, co mogłoby sugerować, że działanie FIN ulega osłabieniu. Należy jednak uwzględnić postępujący charakter choroby, w którym tego typu zmiany są nieuniknione. Nawiązując do danych pochodzących z porównania z PLC w poprzednim rozdziale, gdzie zmniejszenie objętości mózgu u chorych stosujących PLC było znaczne, można wnioskować, że skuteczność fingolimodu utrzymuje się. Tym samym można wnioskować, że fingolimod hamuje tempo atrofii mózgu w ciągu 7 lat obserwacji.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

**Tabela 39.**  
**Średnia zmiana objętości mózgu**

Średnia objętość mózgu (SD/95% CI) Zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych [mm <sup>3</sup> ]	<b>badanie FREEDOMS (publikacja Kappos 2010)</b>									
	<b>FIN 0,5 mg (N=357)</b>									
	-0,84 (1,31)									
	<b>badanie FREEDOMS II (publikacja Calabresi 2014)</b>									
	<b>FIN 0,5 mg (N=266)</b>									
	-0,858 (1,222)									
	<b>przedłużenie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2015)</b>									
	<b>FIN 0,5 mg (N=299)</b>									
-1,7 (-1,91; -1,43)										
<b>przedłużenie badania TRANSFORMS (publikacja Cohen 2016)</b>										
<b>FIN 0,5 mg (N=301)</b>										
-1,01 (b/d)										
<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)</b>										
<b>FIN 5,0/1,25 mg/PLC -&gt; FIN 0,5 mg (N=281)</b>										
-2,8 (b/d)										
<b>OBS [mies.]</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>48</b>	<b>54</b>	<b>60</b>	<b>72</b>	<b>&gt;84</b>		
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka</b>										

### 3.10.2.3. Progresja choroby

W pierwszych 2 latach leczenia u większości chorych nie stwierdza się postępu niesprawności. Analiza wyników z kolejnych lat wskazuje, iż niesprawność nadal nie postępuje u dość wysokiego odsetka chorych, co świadczy o wysokiej skuteczności FIN.

Wyniki badań zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40.**  
**Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach**

Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach % (95% CI)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i> , <i>EMA 2011</i> )								
	FIN 0,5 mg (N=425) 87,5 (84,3; 90,7)								
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i> )								
	FIN 0,5 mg (N=266) 86,2 (82,3; 90,0)								
	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2015</i> )								
	FIN 0,5 mg (N=425) 80 (76; 84)								
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i> )								
FIN 0,5 mg (N=429) 73 (b/d)									
badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )									
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 53-70 (b/d)									
OBS [mies.]	12	24	36	48	54	60	72	>84	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

### 3.10.3. FIN $\geq$ 60 mies. vs GA i IFN beta-1b $\geq$ 60 mies.

W celu porównania skuteczności FIN stosowanego przez co najmniej 60 m-cy z wybranymi komparatorami stosowanymi również przez co najmniej 60 m-cy, wykonano zestawienie długoterminowych danych z badań.

Dla fingolimodu odnaleziono tylko jedno badanie, w którym przedstawiono skuteczność co najmniej 60 m-cy – jest to badanie *LONGTERMS*. Z kolei dla wskazanych potencjalnych komparatorów odnaleziono badania dla octanu glatirameru (publikacje: *Izquierdo 2015*, *Arnal-Garcia 2014* (badanie *XPERIENCIA-5*), *Ford 2006* / *Johnson 2003* oraz *Sindic 2005*) i interferonu beta-1b (publikacja *Rio 2005*). Dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Skuteczność FIN w porównaniu z GA i IFN beta-1b przedstawiono zestawiając wyniki dla następujących wspólnych punktów końcowych:

- ⊕ rzuty choroby:
  - ⊕ roczna częstość rzutów;
  - ⊕ prawdopodobieństwo braku rzutu choroby;
- ⊕ progresja choroby:
  - ⊕ ocena postępu niesprawności;
  - ⊕ ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS.

Wyniki przedstawiono w poniższych rozdziałach.

#### 3.10.3.1. Rzuty choroby

Analiza długoterminowej rocznej częstości rzutów wskazuje na przewagę fingolimodu w tym zakresie w porównaniu z GA i IFN beta-1b. Fingolimod jest prawdopodobnie najskuteczniejszą technologią medyczną spośród analizowanych.

Poniżej w tabeli wykonano zestawienie danych.

**Tabela 41.**  
**Roczna częstość rzutów**

ARR Współczynnik (SD)	Fingolimod	<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)</b>						
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 0,18 (b/d)						
	Interferon beta-1b	<b>badanie Rio 2005</b>						
		IFN beta-1b (b/d) (N=114) 0,24 (0,48)						
	Octan glatirameru	<b>badanie XPERIENCIA-5 (publikacja Arnal-Garcia 2014)</b>						
		GA (b/d) (N=112) 0,3 (b/d)						
		<b>badanie Ford 2006</b>						
		GA 20 mg (N=143) 0,28 (b/d)						
		<b>badanie Izquierdo 2015</b>						
		GA (b/d) (N=120) 0,5 (0,5)						
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	około 84	
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

Wyniki badań dla octanu glatirameru w ocenie szans na niewystąpienie rzutu choroby są niespójne, dlatego ich porównanie ze skutecznością fingolimodu jest utrudnione. Rozbieżności mogą wynikać z faktu, że badanie XPERIENCIA-5 jest retrospektywne obserwacyjne, natomiast badanie Johnson 2003 jest przedłużeniem badania eksperymentalnego, takie różnice w metodyce badań mogą istotnie wpływać na wyniki. Nie mniej jednak obserwowana jest długo utrzymująca się skuteczność fingolimodu.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42.**  
**Prawdopodobieństwo braku rzutu choroby**

Brak rzutu choroby Średnia % (95% CI)	Fingolimod	<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)</b>						
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 55-66 (b/d)						
	Octan glatirameru	<b>badanie XPERIENCIA-5 (publikacja Arnal-Garcia 2014)</b>						
		GA (b/d) (N=111) 80,2 (b/d)						
		<b>badanie Johnson 2003</b>						
		GA 20 mg (N=101) 25,7 (b/d)						
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	72	około 84
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

### 3.10.3.2. Progresja choroby

Brak postępu niesprawności stwierdza się u większego odsetka chorych leczonych GA niż u chorych stosujących FIN. Należy jednak zauważyć, że dane pochodzą z różnych okresów obserwacji, a postępujący charakter choroby może znacząco wpływać na uzyskane wyniki, można więc przypuszczać, że w kolejnym roku leczenia octanem glatirameru, odsetek osób, u których niesprawność nie postępuje będzie mniejszy.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

**Tabela 43.**  
**Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach**

Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach % (95% CI)	Fingolimod	<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)*</b>						
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 53-70 (b/d)						
	Octan glatirameru	<b>badanie XPERIENCIA-5 (publikacja Arnal-Garcia 2014)</b>						
GA b/d (N=112) 89,3 (b/d)								
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	72	około 84
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

\*w publikacji Montalban 2015 brak postępu definiowano jako stan utrzymujący się przez ostatnie 24 tygodnie

Długoterminowej ocenie udało się poddać także zmiany w stopniu niesprawności na podstawie EDSS. Oceniano poprawę, stabilizację lub pogorszenie niesprawności.

W odniesieniu do poprawy stopnia niesprawności odnalezione dane sugerują, że większy odsetek chorych doświadczył tej poprawy stosując GA niż FIN. Należy jednak zauważyć, że badania, które uwzględniono w analizie różnią się okresem obserwacji chorych, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki, ponieważ należy się spodziewać, że z biegiem czasu wyniki pogorszą się.

Poniżej w tabeli zestawiono wyniki badań.

**Tabela 44.**  
**Redukcja niesprawności na podstawie EDSS**

Redukcja niesprawności (obniżenie o $\geq 1$ pkt w EDSS) n (%)	Fingolimod	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015*</i> )							
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=b/d) b/d (4,7)							
	Octan glatirameru	badanie <i>Sindic 2005</i>							
		GA 20 mg (N=134) 34 (25,4)							
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	69	72	około 84
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w publikacji *Montalban 2015* redukcję definiowano jako utrzymującą się przez ostatnie 24 tygodnie

Z kolei brak zmian w stopniu niesprawności stwierdzono u znacznie większego odsetka chorych stosujących FIN niż u chorych, którym podawano GA. Znowu należy wspomnieć o różnicy w okresach obserwacji oraz o postępującym charakterze choroby, przez co nasuwa się wniosek, że fingolimod może być skuteczniejszą opcją terapeutyczną niż octan glatirameru w hamowaniu postępu niesprawności.

Wyniki badań zestawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 45.**  
**Brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS**

Brak zmian w niesprawności (brak zmian o $\geq 1$ pkt w EDSS) n (%)	Fingolimod	<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)*</b>							
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=b/d) b/d (74,2)							
	Octan glatirameru	<b>badanie Sindic 2005</b>							
		GA 20 mg (N=134) 50 (37,3)							
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	69	72	około 84
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w publikacji *Montalban 2015* brak zmian definiowano jako stan utrzymujący się przez ostatnie 24 tygodnie

Łączna analiza poprawy lub braku zmian stopnia niesprawności, która obejmuje więcej badań niż te analizy oddzielnie, wskazuje na znaczną przewagę fingolimodu nad octanem glatirameru. Na uwagę znów zasługuje fakt, że wyniki z badań uzyskane w krótszym okresie obserwacji niż *LONGTERMS* prawdopodobnie w dłuższym okresie obserwacji uległyby pogorszeniu.

Zestawienie badań znajduje się poniżej w tabeli.

**Tabela 46.**  
**Redukcja lub brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS**

Redukcja lub brak zmian w niesprawności (obniżenie lub brak zmian o $>0,5/1$ pkt w EDSS) n (%)	Fingolimod	<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)*</b>							
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=b/d) b/d (78,9)							
	Octan glatirameru	<b>badanie Sindic 2005</b>							
		GA 20 mg (N=134) 84 (62,7)							
		<b>badanie Johnson 2003</b>							
		GA 20 mg (N=101) 70 (69,3)							
		<b>badanie Izquierdo 2015</b>							
		GA (b/d) (N=120) 64 (53,3)							
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	69	72	około 84
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w publikacji *Montalban 2015* redukcję lub brak zmian definiowano jako stan utrzymujący się przez ostatnie 24 tygodnie

Najmniejszy odsetek chorych, u których nastąpiło pogorszenie stopnia niesprawności obserwowano w badaniu *LONGTERMS*. Wyniki zestawień tych danych mogą sugerować, że fingolimod jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną.

Dokładne wyniki badań przedstawiono poniżej w tabeli.

**Tabela 47.**  
**Postęp niesprawności na podstawie EDSS**

Postęp niesprawności (podwyższenie o >0,5/1 pkt w EDSS) n (%)	Fingolimod	<b>badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>)*</b>							
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=b/d) b/d (21,1)							
	Octan glatirameru	<b>badanie <i>Sindic 2005</i></b>							
		GA 20 mg (N=134) 50 (37,3)							
		<b>badanie <i>Johnson 2003</i></b>							
		GA 20 mg (N=101) 31 (30,7)							
<b>badanie <i>Izquierdo 2015</i></b>									
GA (b/d) (N=120) 30 (25,0)									
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	69	72	około 84
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w publikacji *Montalban 2015* postęp definiowano jako utrzymujący się przez ostatnie 24 tygodnie

## 3.11. Wyniki analizy skuteczności – populacja RES RRMS

### 3.11.1. FIN vs IFN beta – porównanie bezpośrednie

Skuteczność FIN w porównaniu z IFN beta-1a i.m. przedstawiono na podstawie wyników z badania eksperymentalnego *TRANSFORMS* (publikacja *Cohen 2013*). Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. W ramach porównania analizowano wyniki dla następujących punktów końcowych przedstawionych w populacji docelowej (podgrupa RES RRMS):

- ⊗ roczna częstość rzutów;
- ⊗ zmiany w obrazie MRI:
  - ⊗ liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
  - ⊗ liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
  - ⊗ zmiana objętości mózgu.

Ponadto, na podstawie badania obserwacyjnego *Prosperini 2016*, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego skuteczności praktycznej FIN względem IFN beta. W ramieniu dla komparatora chorzy stosowali IFN beta-1a s.c. (N=51) oraz IFN beta-1b (N=42). Łącznie w grupie badanej analizowano 63 chorych, a w grupie kontrolnej 93 chorych. Po dopasowaniu chorych pod względem danych demograficznych zebranych na początku badania (ang. *propensity score matching*), w obu grupach oceniano po 40 chorych. Podczas 24-miesięcznego okresu obserwacji oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊗ NEDA-3;
- ⊗ występowanie rzutów choroby;
- ⊗ progresja choroby:
  - ⊗ postęp niesprawności potwierdzony po 6 miesiącach na podstawie EDSS;
  - ⊗ redukcja niesprawności potwierdzona po 6 miesiącach na podstawie EDSS;
- ⊗ zmiany w obrazie MRI (pojawienie się  $\geq 1$  ogniska demielinizacyjnego widocznego po wzmocnieniu Gd lub  $\geq 1$  nowego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 3.11.1.1. NEDA-3

W obserwacyjnym badaniu *Prosperini 2016*, brak objawów aktywności choroby w okresie obserwacji trwającym 24 miesiące, stwierdzono u większości chorych (około 65%) w grupie otrzymującej fingolimod oraz u blisko 40% w grupie stosującej IFN beta. Różnice między grupami były istotne statystycznie, a siłę interwencji można uznać za dużą (NNT=4). Jednakże należy zauważyć, iż w publikacji autorzy wskazali na brak istotności w ocenie populacji dopasowanej (p-wartość=0,16).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 48.**  
**NEDA-3**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ogółem</b>										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	NEDA-3	40 (63,5)	63	36 (38,7)	93	2,75 (1,42; 5,33)	0,25 (0,09; 0,40)	4 (3; 12)	TAK
<b>Populacja dopasowana</b>										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	NEDA-3	27 (67,5)	40	16 (40,0)	40	3,12 (1,25; 7,78)	0,28 (0,06; 0,49)	4 (3; 17)	TAK*
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*w publikacji podano, iż różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p-wartość=0,16)

### 3.11.1.2. Rzuty choroby

#### 3.11.1.2.1 Roczna częstość rzutów

Różnica między grupami w ocenie rocznej częstości rzutów choroby w badaniu *TRANSFORMS* w grupie FIN względem IFN beta-1a i.m. nie była istotna statystycznie. Biorąc pod uwagę, iż różnica redukcji ARR między grupami wynosiła 25%, można przypuszczać, że nie wykazanie istotności statystycznej dla różnic między grupami wynikała z niewielkiej liczebności grup (analiza podgrup).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 49.**  
**Roczna częstość rzutów (ARR)**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		IS
			Współczynnik (95% CI)	N	Współczynnik (95% CI)	N	
<i>TRANSFORM S (Cohen 2013)</i>	12 m-cy	ARR	b/d	27	b/d	30	NIE p=0,614*
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

\*w publikacji podano, iż różnica między grupą FIN a IFN beta-1a i.m. redukcji ARR wynosiła 25%

### 3.11.1.2 Występowanie rzutów choroby

W obserwacyjnym badaniu *Prosperini 2016* w czasie 24-miesięcznego okresu obserwacji istotnie statystycznie rzadziej raportowano rzuty choroby w grupie FIN niż w grupie otrzymującej IFN beta. Siłę interwencji uznano za dużą.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 50.**  
**Występowanie rzutów choroby**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ogółem</b>										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Rzut choroby	12 (19,0)	63	33 (35,5)	93	0,43 (0,20; 0,91)	-0,16 (-0,30; -0,03)	7 (4; 34)	TAK
<b>Populacja dopasowana</b>										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Rzut choroby	8 (20,0)	40	17 (42,5) <sup>^</sup>	40	0,34 (0,12; 0,92)	-0,22 (-0,42; -0,03)	5 (3; 34)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

<sup>^</sup>w publikacji podano niespójne dane na temat występowania rzutów choroby w grupie IFN beta. Podano, iż brak rzutów raportowano u 45% chorych (figura 3.), natomiast w tabeli 4 podano, iż rzuty choroby stwierdzono u 42% chorych. W powyższej tabeli podano niższy wynik co należy uznać za podejście konserwatywne

Ocena czasu do wystąpienia rzutu choroby nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między grupą badaną a grupą kontrolną.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 51.**  
**Czas do wystąpienia rzutu choroby**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Populacja dopasowana								
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Czas do wystąpienia rzutu choroby	8 (20,0)	40	17 (42,5)	40	0,48 (0,20; 1,12)	NIE p=0,19*
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*zaprezentowano p-wartość z publikacji, ponieważ do analizy tego punktu końcowego autorzy badania zastosowali korektę Bonferroniego-Holma, która w porównaniach wielokrotnych zmniejsza ryzyko wskazania różnic między grupami, gdy w rzeczywistości one nie występują

### 3.11.1.3. Progresa choroby

W grupie chorych otrzymujących IFN beta, ocena postępu niesprawności na podstawie EDSS raportowano częściej niż w grupie stosującej fingolimod. Co więcej, przypadki redukcji niesprawności stwierdzano wyłącznie w grupie badanej. Ocena istotności statystycznej postępu niesprawności u chorych ogółem, wskazuje na wyniki na granicy istotności, a w populacji dopasowane siła interwencji jest duża. W publikacji otrzymane wyniki różniły się od tych, otrzymanych na podstawie obliczeń własnych analityków.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 52.**  
**Ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS potwierdzona po 6 miesiącach**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ogółem										
<i>Prosperin i 2016</i>	24 mies.	Postęp niesprawności	10* (15,9)	63	16* (17,2)	93	0,91 (0,38; 2,15)	-0,01 (-0,13; 0,11)	n/d	NIE*

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>Prosperin i 2016</i>	24 mies .	Redukcja niesprawności	5 (7,9)	6 3	0 (0,0)	93	12,70 (2,08; 77,61)	0,08 (0,01; 0,15)	13 (7; 100)	TAK
<b>Populacja dopasowana</b>										
<i>Prosperin i 2016</i>	24 mies .	Postęp niesprawności	4 (10,0)	4 0	11 (27,5)	40	0,29 (0,08; 1,02)	-0,18 (-0,34; -0,01)	6 (3; 100)	TAK
<i>Prosperin i 2016</i>	24 mies .	Redukcja niesprawności	2 (5,0)	4 0	0 (0,0)	40	7,58 (0,47; 123,37)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*w publikacji podano niespójne dane odnośnie liczby chorych z postępem niesprawności: w jednym miejscu podano, że u 30 chorych łącznie w trzech grupach wystąpiło to zdarzenie, a w innym że u 31 chorych; nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

\*\*w publikacji podano, iż różnica między grupami była istotna statystycznie (p-wartość<0,05)

Nie stwierdzono różnic w ocenie czasu do postępu niesprawności potwierdzonej po 6 miesiącach u chorych w grupie FIN względem grupy IFN beta.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 53.**  
**Czas do postępu niesprawności na podstawie EDSS potwierdzonej po 6 miesiącach**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Populacja dopasowana								
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Czas do postępu niesprawności	4 (10,0)	40	11 (27,5)	40	0,39 (0,12; 1,25)	NIE p=0,22*
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*zaprezentowano p-wartość z publikacji, ponieważ do analizy tego punktu końcowego autorzy badania zastosowali korektę Bonferroniego-Holma, która w porównaniach wielokrotnych zmniejsza ryzyko wskazania różnic między grupami, gdy w rzeczywistości one nie występują

#### 3.11.1.4. Zmiany w obrazie MRI

W badaniu obserwacyjnym, zmiany w obrazie MRI (definiowane jako  $\geq 1$  ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub  $\geq 1$  nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych) u chorych w grupie FIN stwierdzano blisko dwukrotnie rzadziej niż w grupie kontrolnej (27% vs 55%). Uzyskane wyniki wskazują na istotne statystycznie różnice między grupami, świadczące na korzyść fingolimodu. Siła interwencji jest duża.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe wyniki.



**Tabela 54.**

**Zmiany w obrazie MRI ( $\geq 1$  ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub  $\geq 1$  nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych)**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ogółem</b>										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	$\geq 1$ ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub $\geq 1$ nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych	17 (27,0)	63	51 (54,8)	93	0,30 (0,15; 0,61)	-0,28 (-0,43; -0,13)	4 (3; 8)	TAK
<b>Populacja dopasowana</b>										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	$\geq 1$ ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub $\geq 1$ nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych	11 (27,5)	40	22 (55,0) <sup>^</sup>	40	0,31 (0,12; 0,79)	-0,28 (-0,48; -0,07)	4 (3; 15)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka</b>										

<sup>^</sup>w publikacji podano niespójne dane na temat występowania zmian w obrazie MRI. Podano, iż brak zmian raportowano u 42% chorych (figura 3.), natomiast w tabeli 4 podano, iż zmiany w obrazie MRI stwierdzono u 55% chorych. W powyższej tabeli podano niższy wynik co należy uznać za podejście konserwatywne

Ocena czasu do wystąpienia zmian w obrazie MRI nie wykazała znamienych statystycznie różnic między porównywanymi grupami.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 55.**  
**Czas do wystąpienia zmian w obrazie MRI**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Populacja dopasowana								
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Czas do wystąpienia zmian w obrazie MRI (≥1 ogniska demielinizacyjnego widocznego po wzmocnieniu Gd lub ≥1 nowego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych)	11 (27,5)	40	22 (55,0)	40	0,50 (0,24; 1,05)	NIE p=0,13*
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

\*zaprezentowano p-wartość z publikacji, ponieważ do analizy tego punktu końcowego autorzy badania zastosowali korektę Bonferroniego-Holma, która w porównaniach wielokrotnych zmniejsza ryzyko wskazania różnic między grupami, gdy w rzeczywistości one nie występują

### 3.11.1.4.1 Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd

Analiza liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd nie wykazała istotnych różnic między grupami (FIN vs IFN beta-1a i.m.). W publikacji podano, iż różnica między grupami wynosiła 40%.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 56.**  
**Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
<i>TRANSFORM S</i> (Cohen 2013)	12 m-cy	Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd	b/d	23	b/d	23	NIE p=0,620*
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka</b>							

\* w publikacji podano, iż różnica między grupą FIN a IFN beta-1a i.m. wynosiła 40%

### 3.11.1.4.2 Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych

Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w grupie FIN w badaniu *TRANSFORMS* była istotnie niższa niż w grupie IFN beta-1a i.m. Ponadto, w publikacji podano, iż różnica między grupami wynosiła 64%.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 57.**  
**Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
<i>TRANSFORM S</i> (Cohen 2013)	12 m-cy	Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	b/d	23	b/d	25	TAK p=0,038*
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka</b>							

\* w publikacji podano, iż różnica między grupą FIN a IFN beta-1a i.m. wynosiła 64%

### 3.11.1.4.3 Zmiana objętości mózgu

Ocena zmian objętości mózgu po 12 miesiącach okresu obserwacji w badaniu *TRANSFORMS* nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy między grupą badaną a grupą kontrolną (IFN beta-1a i.m.).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 58.**  
**Zmiana objętości mózgu**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		IS
			Współczynnik (95% CI)	N	Współczynnik (95% CI)	N	
<i>TRANSFORM S (Cohen 2013)</i>	12 m-cy	Zmiana objętości mózgu	b/d	2 3	b/d	2 5	NIE p=0,150
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka</b>							

### 3.11.2. FIN vs BSC w populacji RES RRMS – porównanie bezpośrednie

Skuteczność FIN w porównaniu z BSC przedstawiono na podstawie wyników z badania *FREEDOMS* (publikacja *Devonshire 2012*, abstrakt + poster konferencyjny *Havrdova 2011* i abstrakt konferencyjny *Radue 2012a*). Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. W ramach porównania analizowano wyniki dla następujących punktów końcowych przedstawionych w populacji docelowej (podgrupa RES RRMS):

- ⊗ roczna częstość rzutów;
- ⊗ progresja choroby;
- ⊗ zmiany w obrazie MRI:
  - ⊗ liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
  - ⊗ liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Wyniki dla komparatora oznaczono, tak jak w publikacji do badania, jako grupę PLC. Należy jednakże pamiętać, że jest to określenie tożsame z BSC.

#### 3.11.2.1. Rzuty choroby

Roczna częstość rzutów choroby w grupie FIN wynosiła 0,24, a w grupie PLC 0,74 rzutów/rok. Otrzymane wyniki świadczą jednoznacznie, że u chorych poddanych terapii fingolimodem, rzuty występują istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie kontrolnej co wskazuje na skuteczność leku w hamowaniu postępu choroby.

---

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 59.**  
**Roczna częstość rzutów (ARR)**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		Współczynnik częstości (95% CI)	IS
			Współczynnik (95% CI)	N	Współczynnik (95% CI)	N		
<i>FREEDOMS (Devonshire 2012)</i>	24 mies.	ARR	0,24 (0,15; 0,40)	48	0,74 (0,49; 1,11)	37	0,33 (0,18; 0,62)*	TAK p=0,0006
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*w abstrakcie konferencyjnym *Havrdova 2011* wartość współczynnika wynosiła 0,33 (0,17; 0,62), a p-wartość <0,001

---

### **3.11.2.2. Progresja choroby**

#### **3.11.2.2.1 Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach (na podstawie czasu przeżycia wolnego od postępu niesprawności)**

Prawdopodobieństwo postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach było niższe w grupie FIN względem grupy PLC o 27%. Różnica ta nie była jednakże znamienne statystycznie.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

---

**Tabela 60.**

**Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach (na podstawie czasu przeżycia wolnego od postępu niesprawności)**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		HR (95% CI)	IS
			Współczynnik (95% CI)	N	Współczynnik (95% CI)	N		
<i>FREEDOMS (Devonshire 2012)</i>	24 mies.	Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach (na podstawie czasu przeżycia wolnego od postępu niesprawności)	84,7 (74,3; 95,2)	48	78,9 (64,9; 92,8)	37	0,73 (0,25; 2,07)	NIE p=0,55
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								



---

### **3.11.2.3. Zmiany w obrazie MRI**

#### **3.11.2.3.1 Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd**

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

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

---

**Tabela 61.**  
**Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		Współczynnik częstości (95% CI)	IS
			Współczynnik (95% CI)	N	Współczynnik (95% CI)	N		
<i>FREEDOMS</i> (Havrdova 2011)	24 mies.	Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd	0,55 (0,23; 1,29)	40	1,40 (0,56; 3,49)	30	0,39 (b/d)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

---

### **3.11.2.3.2 Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych**

W grupie FIN stwierdzono niższy współczynnik nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w porównaniu z grupą PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

---

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

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		Współczynnik częstości (95% CI)	IS
			Współczynnik (95% CI)	N	Współczynnik (95% CI)	N		
<i>FREEDOMS (Havrdova 2011)</i>	24 mies.	Nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych	6,30 (3,79; 10,48)	40	17,23 (9,68; 30,67)	30	0,37 (b/d)	TAK p<0,05
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

### 3.11.3. FIN vs NAT w populacji RES RRMS – porównanie bezpośrednie (badanie obserwacyjne)

Skuteczność FIN w porównaniu z NAT przedstawiono na podstawie wyników z badania obserwacyjnego, porejestacyjnego *Prosperini 2016*. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. W ramach porównania analizowano wyniki dla następujących punktów końcowych przedstawionych w populacji docelowej (podgrupa RES RRMS, w publikacji grupa B):

- ⊕ NEDA-3 (ang. *no evidence of disease activity* – brak aktywności choroby);
- ⊕ występowanie rzutów choroby;
- ⊕ progresja choroby:
  - ⊗ postęp niesprawności potwierdzony po 6 miesiącach na podstawie EDSS;
  - ⊗ redukcja niesprawności potwierdzona po 6 miesiącach na podstawie EDSS;
- ⊕ zmiany w obrazie MRI (pojawienie się  $\geq 1$  ogniska demielinizacyjnego widocznego po wzmocnieniu Gd lub  $\geq 1$  nowego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych).

W badaniu analizowano 3 grupy chorych (FIN, NAT i IFN beta), w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania FIN względem NAT. W grupie FIN analizowano 63 chorych, natomiast w grupie NAT 60 chorych. Po dopasowaniu chorych pod względem danych demograficznych zebranych na początku badania (ang. *propensity score matching*), w obu grupach oceniano po 40 chorych.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 3.11.3.1. NEDA-3

Brak objawów aktywności choroby uwzględniający wystąpienie rzutu choroby, postęp niesprawności oraz zmiany w obrazie MRI raportowano u zbliżonego odsetka chorych w grupach FIN i NAT. W zależności od populacji, dla FIN było to około 64-68%, a grupie NAT: 72-75% chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 63.**  
**NEDA-3**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ogółem</b>									
<i>Prosperini 2016</i>	<b>24 mies.</b>	<b>NEDA-3</b>	40 (63,5)	63	43 (71,7)	60	0,69 (0,32; 1,47)	-0,08 (-0,25; 0,08)	NIE
<b>Populacja dopasowana</b>									
<i>Prosperini 2016</i>	<b>24 mies.</b>	<b>NEDA-3</b>	27 (67,5)	40	30 (75,0)	40	0,69 (0,26; 1,83)	-0,07 (-0,27; 0,12)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.11.3.2. Rzuty choroby

Częstość występowania rzutów choroby nie przekraczała 20% u chorych w grupie FIN oraz 15% w grupie NAT. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 64.**  
**Występowanie rzutów choroby**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ogółem</b>									
<i>Prosperini 2016</i>	<b>24 mies.</b>	<b>Rzut choroby</b>	12 (19,0)	63	9 (15,0)	60	1,33 (0,52; 3,44)	0,04 (-0,09; 0,17)	NIE
<b>Populacja dopasowana</b>									
<i>Prosperini 2016</i>	<b>24 mies.</b>	<b>Rzut choroby</b>	8 (20,0)	40	5 (12,5)	40	1,75 (0,52; 5,90)	0,08 (-0,09; 0,24)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

Istotnej różnicy między grupami FIN i NAT w badaniu *Prosperini 2016* nie stwierdzono również w ocenie czasu do wystąpienia rzutu choroby.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 65.**  
**Czas do wystąpienia rzutu choroby**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Populacja dopasowana								
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Czas do wystąpienia rzutu choroby	8 (20,0)	40	5 (12,5)	40	1,01* (0,25; 4,00)	NIE**
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*parametr HR w publikacji podano dla porównania NAT względem FIN, miara centralna wraz z 95% CI została odwrócona na potrzeby niniejszej analizy

\*\*w publikacji podano, że do analizy tego punktu końcowego zastosowano korektę Bonferroniego-Holma, która w porównaniach wielokrotnych zmniejsza ryzyko wskazania różnic między grupami, gdy w rzeczywistości one nie występują; dla porównania NAT względem FIN p-wartość wynosiła 0,99, różnica między FIN a NAT prawdopodobnie także nie jest statystycznie istotna

### 3.11.3.3. Progresja choroby

Ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS, potwierdzonej po 6 miesiącach w badaniu *Prosperini 2016* wskazuje na różnice między grupami przyjmującymi FIN i NAT w redukcji niesprawności, należy jednak zaznaczyć, że różnice te są na granicy istotności statystycznej. Wyniki takie uzyskano na podstawie obliczeń własnych analityków, jednak w przypadku oceny populacji dopasowanej odmienne wyniki obliczeń statystycznych zostały zaprezentowane w publikacji. Brak spójności wyników analizy mogą wynikać z wykorzystanych metod analitycznych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 66.**  
**Ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS potwierdzona po 6 miesiącach**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ogółem</b>										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Postęp niesprawności	10* (15,9)	63	5* (8,3)	60	2,08 (0,67; 6,48)	0,08 (-0,04; 0,19)	n/d	NIE
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Redukcja niesprawności	5 (7,9)	63	13 (21,7)	60	0,31 (0,10; 0,94)	-0,14 (-0,26; -0,01)	7 (3; 100)	TAK
<b>Populacja dopasowana</b>										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Postęp niesprawności	4 (10,0)	40	2 (5,0)	40	2,11 (0,36; 12,24)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Redukcja niesprawności	2 (5,0)	40	8 (20,0)	40	0,21 (0,04; 1,06)	-0,15 (-0,29; -0,01)	6 (3; 100)	TAK**
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*w publikacji podano niespójne dane odnośnie liczby chorych z postępem niesprawności: w jednym miejscu podano, że u 30 chorych łącznie w trzech grupach wystąpiło to zdarzenie, a w innym że u 31 chorych; nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

\*\*w publikacji podano, iż różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p-wartość=0,086)



Ocena czasu do stwierdzenia postępu niesprawności na podstawie EDSS potwierdzonej po 6 miesiącach nie wykazała różnic istotnych statystycznie między grupą FIN a grupą NAT.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 67.**  
**Czas do postępu niesprawności na podstawie EDSS potwierdzonej po 6 miesiącach**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Populacja dopasowana								
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Czas do postępu niesprawności	4 (10,0)	40	2 (5,0)	40	2,5* (0,19; 12,5)	NIE**
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*parametr HR w publikacji podano dla porównania NAT względem FIN, miara centralna wraz z 95% CI została odwrócona na potrzeby niniejszej analizy

\*\*w publikacji podano, że do analizy tego punktu końcowego zastosowano korektę Bonferroniego-Holma, która w porównaniach wielokrotnych zmniejsza ryzyko wskazania różnic między grupami, gdy w rzeczywistości one nie występują; dla porównania NAT względem FIN p-wartość wynosiła 0,37, różnica między FIN a NAT prawdopodobnie także nie jest statystycznie istotna

#### 3.11.3.4. Zmiany w obrazie MRI

Zmiany w obrazie MRI (definiowane jako co najmniej 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub co najmniej 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych) podczas 24-miesięcznego leczenia stwierdzono u zbliżonego odsetka chorych w obu ocenianych grupach (około 27% w grupie FIN oraz około 22% w grupie NAT). Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 68.**

**Zmiany w obrazie MRI ( $\geq 1$  ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub  $\geq 1$  nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych)**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ogółem</b>									
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	$\geq 1$ ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub $\geq 1$ nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych	17 (27,0)	63	13 (21,7)	60	1,34 (0,58; 3,06)	0,05 (-0,10; 0,20)	NIE
<b>Populacja dopasowana</b>									
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	$\geq 1$ ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub $\geq 1$ nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych	11 (27,5)	40	9 (22,5)	40	1,31 (0,47; 3,61)	0,05 (-0,14; 0,24)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka</b>									

W badaniu *Prosperini 2016* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w ocenie czasu do wystąpienia zmian w obrazie MRI w grupie FIN w porównaniu do grupy NAT.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki.

**Tabela 69.**  
**Czas do wystąpienia zmian w obrazie MRI**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Populacja dopasowana								
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Czas do wystąpienia zmian w obrazie MRI ( $\geq 1$ ogniska demielinizacyjnego widocznego po wzmocnieniu Gd lub $\geq 1$ nowego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych)	11 (27,5)	40	9 (22,5)	40	1,01* (0,39; 2,63)	NIE**
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

\*parametr HR w publikacji podano dla porównania NAT względem FIN, miara centralna wraz z 95% CI została odwrócona na potrzeby niniejszej analizy

\*\*w publikacji podano, że do analizy tego punktu końcowego zastosowano korektę Bonferroniego-Holma, która w porównaniach wielokrotnych zmniejsza ryzyko wskazania różnic między grupami, gdy w rzeczywistości one nie występują; dla porównania NAT względem FIN p-wartość wynosiła 0,99, różnica między FIN a NAT prawdopodobnie także nie jest statystycznie istotna

### 3.11.4. FIN vs NAT w populacji RES RRMS – porównanie pośrednie

Skuteczność FIN w porównaniu z NAT (przez wspólną referencję – PLC) została oceniona na podstawie porównania pośredniego punktów końcowych z badań *FREEDOMS* (publikacja *Devonshire 2012*, abstrakt + poster konferencyjny *Havrdova 2011* i abstrakt konferencyjny *Radue 2012a*), oraz *AFFIRM* (publikacje *Hutchinson 2009*, *AWA 2016*). W obu badaniach okres obserwacji wynosił 24 miesiące. W ramach porównania pośredniego możliwe było przedstawienie wyników dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ roczna częstość rzutów;
- ⊗ progresja choroby;

- 
- ⊗ skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach;
  - ⊗ liczba chorych z potwierdzonym po 3 miesiącach postępem niesprawności;
  - ⊗ zmiany w obrazie MRI:
    - ⊗ liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
    - ⊗ liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach 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.

#### **3.11.4.1. Rzuty choroby**

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.

---

**Tabela 70.**

**Porównanie pośrednie rocznej częstości rzutów 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		MD (95% CI)	NAT		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI) <sup>^</sup>	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) <sup>*</sup>	0,28 (b/d)	148	1,46 (b/d)	61	-1,18 (-1,88; -0,48) <sup>**</sup>	0,68 (-0,09; 1,45)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

<sup>^</sup>najbardziej poprawną metodą porównania ARR między badaniami powinno być porównanie współczynników RR (ang. *rate ratio*). Niemniej jednak z powodu braku wystarczających danych z badania *AFFIRM* (dostępna jedynie wartość parametru MD z dokumentu *AWA 2016*), uznano, iż z pewnym ograniczeniem można wykorzystać parametr MD. Podejście to zostało uprzednio zaakceptowane przez AOTMiT (analiza dla natalizumabu z 2016 roku)

<sup>\*</sup>wartość parametru *rate ratio* wynosiła 0,33 (95% CI: 0,18; 0,62)

<sup>\*\*</sup>źródło przedziału ufności na podstawie *AWA 2016*

### 3.11.4.2. Progresja choroby

#### 3.11.4.2.1 Skumulowane prawdopodobieństwo potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności

W czasie 24 miesięcy nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupami w przypadku prawdopodobieństwa wystąpienia potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności.

Dodatkowo należy wskazać, że definicje analizowanego punktu końcowego różniły się w badaniu *FREEDOMS* oraz *AFFIRM* (definicje zostały przedstawione w poniższej tabeli). Analiza *post-hoc*<sup>42</sup>, której celem było porównanie redukcji prawdopodobieństwa wystąpienia potwierdzonego postępu niesprawności (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.

**Tabela 71.**

**Definicje potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności na podstawie badań *FREEDOMS* oraz *AFFIRM***

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Postęp niesprawności	<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 niesprawności.
	<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 3 miesiące.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono poniżej.

<sup>42</sup> 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

**Tabela 72.**

**Porównanie pośrednie prawdopodobieństwa postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach 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 potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności	48	37	0,73 (0,25; 2,07)	148	61	0,47 (0,24; 0,93)	1,55 (0,44; 5,45)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

---

#### **3.11.4.2.2 Liczba chorych z potwierdzonym po 3 miesiącach postępem niesprawności**

Istotnych statystycznie różnic między grupami otrzymującymi FIN i NAT nie wykazano także w przypadku częstości występowania potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności w czasie 24 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono poniżej.

---



**Tabela 73.**

**Porównanie pośrednie liczby chorych z potwierdzonym po 3 miesiącach postępowaniem niesprawności w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Devonshire 2012*) oraz *AFFIRM* (publikacja *Hutchinson 2009*)**

Punkt końcowy	FREEDOMS ( <i>Devonshire 2012</i> )*				AFFIRM ( <i>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 potwierdzonym po 3 miesiącach postępowaniem niesprawności	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
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

\*obliczono na podstawie estymowanego odsetka chorych bez potwierzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności, tj. 84,7% (95% CI: 74,3; 95,2) w grupie FIN oraz 78,9 (64,9; 92,8) w grupie PLC

---

### **3.11.4.3. Zmiany w obrazie MRI**

#### **3.11.4.3.1 Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd**

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

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

---

**Tabela 74.**

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

Punkt końcowy	<i>FREEDOMS</i> (abstrakt + poster <i>Havrdova 2011</i> )					<i>AFFIRM</i> ( <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 ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd	0,55 <sup>^</sup> (1,71)	40*	1,4 <sup>^</sup> (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
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka</b>												

<sup>^</sup>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, natomiast różnica redukcji liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd między grupami wyniosła -61% (p-wartość=0,143)

---

#### **3.11.4.3.2 Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych**

W czasie 24 miesięcy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe zestawienie wyników.

---

**Tabela 75.**

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

Punkt końcowy	<i>FREEDOMS</i> (abstrakt + poster <i>Havrdova 2011</i> )					<i>AFFIRM</i> ( <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 nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	6,3 <sup>^</sup> (10,81)	40	17,2 <sup>^</sup> (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
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka</b>												

<sup>^</sup>wynik estymowany

\*w abstrakcie konferencyjnym *Radue 2012a* średnia liczba zmian w grupie PLC wynosiła 17,23, natomiast różnica redukcji liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych między grupami wyniosła -63%, a podana p-wartość=0,01 świadczyła o istotności statystycznej różnicy

---

## 3.12. Podsumowanie wyników skuteczności

### 3.12.1. Populacja SOT RRMS

#### FIN vs BSC

Porównanie względem BSC przedstawiono dla 24-miesięcznego okresu obserwacji.

Populację wskazaną we wniosku refundacyjnym stanowią chorzy leczeni skutecznie przez co najmniej 5 lat fingolimodem, u których zasadne jest kontynuowanie tego leczenia. Najbardziej właściwe byłoby więc przedstawienie porównania FIN względem wybranych komparatorów w okresie obserwacji przekraczającym 5 lat. Odnaleziono jedynie badania porównujące z terapią paliatywną. Z uwagi na specyfikę choroby, stosowanie BSC (PLC) w eksperymentalnym badaniu klinicznym przez długi czas, nie znajduje uzasadnienia. Nie należy się więc spodziewać długookresowych danych dla porównania z BSC. Tym samym nie jest możliwe wykonanie porównania pośredniego (przez BSC) z wybranymi komparatorami stosowanymi długookresowo. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu porównania z BSC na podstawie danych dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, czyli dla 24 miesięcy.

Fingolimod poprawia jakość życia chorych z RRMS, jednak różnice między grupami otrzymującymi FIN i PLC nie są statystycznie istotne.

Analiza rocznej częstości występowania rzutów (ARR) wskazuje na istotną statystycznie przewagę fingolimodu nad placebo, także w podgrupach przyjmujących wcześniej leczenie. Przewaga fingolimodu została także wykazana w zakresie czasu do wystąpienia rzutu choroby oraz szansy na wystąpienie rzutu (siła interwencji jest duża). Należy jednak wspomnieć, że nie odnotowano różnic między grupami w przypadku braku powrotu do stanu zdrowia sprzed rzutu oraz występowania częściowego powrotu do stanu zdrowia sprzed rzutu. Ponadto, istotnie statystycznie mniej chorych w grupie FIN całkowicie powróciło do stanu zdrowia sprzed rzutu, niż w grupie PLC. Siła interwencji jest duża.

W większości punktów końcowych, związanych ze zmianami w obrazie MRI udowodniono skuteczność fingolimodu (statystycznie istotne różnice dla porównania z PLC oraz duża siła

---

---

interwencji). Jedynie w przypadku zmiany procentowej średniej objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych nie odnotowano takiej różnicy.

Także w odniesieniu do progresji choroby w większości przypadków zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść fingolimodu. Obserwowano niespójność wyników między badaniami *FREEDOMS* i *FREEDOMS II* (m.in. w przypadku czasu do wystąpienia postępu niesprawności, zmiana wyniku w EDSS czy MSFC), wynikającą najprawdopodobniej z różnic w populacjach tych chorych, co może sugerować, że wcześniejsze leczenie jest skorelowane z gorszymi wynikami w zakresie progresji choroby. Fakt przyjmowania wcześniej terapii przeciw RRMS może być związany z gorszym stanem zdrowia tych chorych, a tym samym z szybciej postępującą chorobą.

#### **FIN 24 mies. vs FIN >24 mies.**

W wyniku zestawienia danych z długoterminowych badań dla fingolimodu uzyskano wyniki, na podstawie których można wnioskować, iż skuteczność FIN w zakresie redukcji rocznej częstości rzutów (ARR) utrzymuje się. Świadczy to o zasadności stosowania fingolimodu tak długo jak leczenie to jest skuteczne. RRMS ma charakter postępujący, jednak dzięki terapii fingolimodem możliwe jest spowolnienie postępu choroby, co potwierdza analiza długoletnich wyników dotyczących szansy na niewystąpienie rzutu choroby, w których widoczne jest utrzymujące się na zbliżonym poziomie prawdopodobieństwo braku rzutu.

Skuteczne i długotrwałe hamowanie postępu choroby z wykorzystaniem fingolimodu jest odzwierciedlone także w wynikach dotyczących zmian w obrazie MRI. Analiza wyników z odnalezionych badań wskazuje na wysoką skuteczność FIN w hamowaniu powstawania nowych lub powiększania się już istniejących ognisk demielinizacyjnych. Z upływem czasu u coraz większego odsetka chorych obserwowano brak nowych lub nowopowiększonych ognisk. W analizie objętości mózgu fingolimod również wypada korzystnie.

Ocena progresji choroby podczas wielu lat stosowania FIN także wskazuje na skuteczne działanie tej terapii – postęp niesprawności chorych nie jest znaczący.

---

---

### **FIN $\geq$ 60 mies. vs GA i IFN beta-1b $\geq$ 60 mies.**

Fingolimod jest prawdopodobnie najskuteczniejszą technologią medyczną spośród analizowanych. Wnioski te znajdują potwierdzenie przede wszystkim w wynikach długoterminowej analizy redukcji rocznej częstości rzutów (ARR). Zestawienie danych możliwe było dla porównania FIN względem GA i IFN beta-1b.

Ocena progresji choroby możliwa była jedynie dla porównania FIN z GA. Na jej podstawie także można przypuszczać, że skuteczność fingolimodu przedstawia się korzystniej niż GA, jednak część wyników jest niejednoznaczna, co może wynikać z różnej metodyki badań oraz różnych okresów obserwacji.

### **3.12.1. Populacja RES RRMS**

#### **FIN vs IFN beta – porównanie bezpośrednie**

Porównanie bezpośrednie skuteczności fingolimodu z interferonem beta wykonano zarówno na podstawie badania eksperymentalnego (badanie *TRANSFORMS*), jak i badania obserwacyjnego (badanie *Prosperini 2016*). Z uwagi na różnice w okresach obserwacji (12 miesięcy vs 24 miesiące) oraz brak zbieżnych punktów końcowych, ocena wyników skuteczności uzyskanych w warunkach eksperymentalnych w odniesieniu do skuteczności leczenia w praktyce jest utrudniona.

Otrzymane wyniki wskazują na wyższą skuteczność leczenia fingolimodem w porównaniu z interferonem beta. Różnice istotne statystycznie odnotowano w badaniu obserwacyjnym w odniesieniu m.in. do częstości występowania NEDA-3, rzutów choroby oraz zmian w obrazie MRI, a odsetek chorych w grupie FIN, u których wystąpiło dane zdarzenie był w niektórych przypadkach blisko 1,5-2-krotnie wyższy niż w grupie IFN beta. Na podstawie niskich wartości uzyskanych parametrów NNT, siłę interwencji uznano za dużą. Różnic znamienych statystycznie nie stwierdzono na podstawie obliczeń przedstawionych w publikacji w odniesieniu do czasu do wystąpienia rzutów choroby, progresji choroby oraz zmian w obrazie MRI. W badaniu eksperymentalnym znamienne różnice między grupami stwierdzono w odniesieniu do liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych. Analiza pozostałych punktów końcowych wykonana przez autorów publikacji wskazywała na zbliżoną skuteczność ocenianych interwencji. Niemniej jednak należy zwrócić

---



---

uwagę na fakt, iż w badaniu *TRANSFORMS* liczebność grup RES RRMS była niewielka, a dostępne dane były niewystarczające aby wykonać obliczenia własne w ramach niniejszej analizy. W badaniu *Prosperini 2016* liczebność grup była wyższa, a okres obserwacji chorych dwukrotnie dłuższy (24 miesiące), co istotnie mogło wpłynąć na otrzymane wyniki. Należy więc zaznaczyć, że wyniki badania przeprowadzonego w warunkach eksperymentalnych, w krótkim okresie obserwacji i na nielicznej próbie nie są spójne z wynikami uzyskanymi w praktyce klinicznej.

### **FIN vs BSC – porównanie bezpośrednie**

Skuteczność finoglimodu w porównaniu z placebo oceniono na podstawie badania *FREEDOMS*. Wyniki badania dla populacji RES RRMS wskazują na przewagę FIN nad BSC w odniesieniu do istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. zmniejszenia rocznej częstości rzutów choroby (ARR), a także w zmianach obserwowanych w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd). Prawdopodobieństwo potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności było niższe w grupie FIN względem grupy PLC o 27%, natomiast liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd w grupie FIN miała blisko 3-krotnie niższy współczynnik częstości niż w grupie PLC, jednakże różnice te nie były istotne statystycznie.

### **FIN vs NAT**

#### **Porównanie bezpośrednie**

Na podstawie obserwacyjnego badania *Prosperini 2016* oceniono praktyczną skuteczność finoglimodu względem natalizumabu. Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na porównywalną skuteczność obu leków. Brak różnic istotnych statystycznie uzyskano w ocenie NEDA-3, tj. brak oznak aktywności choroby, którą raportowano u większości chorych w czasie 24-miesięcznego okresu obserwacji (około 64-68% w grupie FIN oraz 72-75% chorych w grupie NAT). Jedynie w przypadku redukcji niesprawności stwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami (populacja ogółem i populacja dopasowana). Natomiast wyniki analizy statystycznej przedstawione w publikacji wskazywały na brak istotności statystycznej w przypadku oceny populacji dopasowanej.

---

---

## Porównanie pośrednie

Skuteczność FIN w porównaniu z NAT oceniono na podstawie porównania pośredniego (dla którego wspólną referencję stanowiło PLC) punktów końcowych z badań *FREEDOMS* (publikacja *Devonshire 2012*, abstrakt + poster konferencyjny *Havrdova 2011* i abstrakt konferencyjny *Radue 2012a*) oraz *AFFIRM* (publikacje *Hutchinson 2009* oraz *AWA 2016*). W obu badaniach okres obserwacji wynosił 24 miesiące.

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.

## 3.13. Wyniki analizy bezpieczeństwa – populacja SOT RRMS

### 3.13.1. FIN vs BSC

Analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla porównania FIN vs BSC na podstawie badań *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II*. W publikacjach wyniki przedstawiono niezależnie od tego czy chorzy przyjmowali wcześniej leczenie, jedynie w publikacji *Kremenutzky 2014* (badanie *FREEDOMS*) profil bezpieczeństwa został przedstawiony w podziale na chorych otrzymujących wcześniej interferon beta lub octan glatirameru. Autorzy badania podkreślają jednak brak różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w analizowanych podgrupach chorych. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu profilu bezpieczeństwa tylko w populacji ogólnej, co pozwoli na pełniejszą analizę bezpieczeństwa stosowania fingolimodu.

Zasadność przedstawiania wyników dla porównania FIN względem BSC w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące opisano już szczegółowo we wstępie do analizy skuteczności.

---

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono następujące kategorie punktów końcowych:

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

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 3.13.1.1. Zgon

W badaniu *FREEDOMS* nie odnotowano przypadków zgonu w grupie FIN, natomiast w grupie PLC odnotowano dwa zgony (jeden spowodowany był zatorowością płucną, natomiast drugi wypadkiem drogowym). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu *FREEDOMS II* nie zareportowano zgonu u żadnego chorego w czasie trwania badania. Jedyny zgon w grupie kontrolnej stwierdzono po zakończeniu leczenia i był on spowodowany tętniakiem aorty.

W tabeli poniżej znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 76.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)	24 mies.	Zgon	0 (0,0)	425	2 (0,5)*	418	0,13 (0,01; 2,13)	-0,005 (-0,01; 0,003)	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			0 (0,0)	358	0 (0,0)**	355	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*jeden zgon spowodowany zatorowością płucną, drugi spowodowany wypadkiem drogowym

\*\*jeden zgon w grupie PLC spowodowany tętniakiem aorty, stwierdzono 65 dni po zakończeniu udziału w badaniu i nie został on ujęty w bazie klinicznej badania

### 3.13.1.2. Działania niepożądane

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

Szczegółowe wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 77.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)	24 mies.	Toksyczność wątroby o ciężkim nasileniu	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.13.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie FIN oraz PLC w obu badaniach, odpowiednio 10,1% i 13,4% w badaniu *FREEDOMS* oraz 14,8% i 12,7% w badaniu *FREEDOMS II*. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 78.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)	24 mies.	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
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			53 (14,8)	358	45 (12,7)	355	1,20 (0,78; 1,84)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

#### 3.13.1.3.1 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%) w badaniu *FREEDOMS* oraz u 3,1% w grupie FIN i u 1,1% w grupie PLC w badaniu *FREEDOMS II*.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 79.

**Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)	24 mies.	Ciężkie zakażenia ogółem	7 (1,6)	425	8 (1,9)	418	0,86 (0,31; 2,39)	-0,003 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			11 (3,1)	358	4 (1,1)	355	2,78 (0,88; 8,82)	0,02 (-0,002; 0,04)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (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
		Zakażenie herpeswirusami	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 2014)		Półpasiec	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

**3.13.1.3.2 Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)**

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do większości 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 badaniu *FREEDOMS*. Jediną różnicę istotną statystycznie stwierdzono w przypadku ciężkiego raka podstawnokomórkowego skóry w badaniu *FREEDOMS II*, którego jednakże rozpoznano u niewielkiego odsetka chorych (w grupie badanej u 2,8%, a w grupie kontrolnej u 0,6% chorych).

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

**Tabela 80.**

**Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipów)**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>	24 mies.	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)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>		Nowotwór złośliwy	13 (3,6)	358	8 (2,3)	355	1,63 (0,67; 3,99)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2014)</i>		Rak podstawno-komórkowy skóry	4 (0,9)*,**	425	2 (0,5)*,**	418	1,98 (0,36; 10,85)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			10 (2,8)^	358	2 (0,6)^	355	5,07 (1,10; 23,31)	0,02 (0,004; 0,04)	50 (25; 250)	TAK
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>		Mięśniak gładkokomórkowy macicy	0 (0,0)	358	2 (0,6)	355	0,13 (0,01; 2,14)	-0,01 (-0,02; 0,004)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>		Choroba Bowena	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	n/d	NIE
		Czerniak złośliwy	0 (0,0)	425	1 (0,2)*	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Rak błony śluzowej macicy	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
		Rak gruczołu krokowego	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>		Rak kolczysto-komórkowy skóry	1 (0,3)	358	2 (0,6)	355	0,49 (0,04; 5,48)	-0,003 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>		Rak piersi	0 (0,0)	425	3 (0,7)	418	0,13 (0,01; 1,28)	-0,01 (-0,02; 0,002)	n/d	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)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>		<b>Rak tarczycy</b>	1 (0,3)	358	1 (0,3)	355	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\* guzy zostały skutecznie usunięte

\*\*w publikacji *EMA 2011* 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

^1 przypadek podstawnokomórkowego raka skóry nie został określony jako zdarzenie ciężkie przez badacza w ośrodku

### 3.13.1.3.3 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 zostały one stwierdzone u 0,2% chorych w grupie FIN. W grupie PLC zaburzenia te nie wystąpiły.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie wyników.

**Tabela 81.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	24 mies.	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	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.13.1.3.4 Ciężkie zaburzenia psychiczne

Ciężkie zaburzenia psychiczne występowały sporadycznie w obu analizowanych badaniach, ich częstość ogółem odnotowano w badaniu *FREEDOMS* zaledwie u 0,2% chorych w grupie FIN oraz u 0,7% w grupie PLC. W odniesieniu do tej kategorii nie odnotowano żadnych znamienych statystycznie różnic między grupami.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 82.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	24 mies.	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</i> (Kappos 2010)		Depresja	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			0 (0,0)	358	2 (0,6)	355	0,13 (0,01; 2,14)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
		<b>Ciężka depresja (ang. <i>major depression</i>)</b>	1 (0,3)	358	3 (0,8)	355	0,33 (0,03; 3,17)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.13.1.3.5 Ciężkie zaburzenia układu nerwowego

Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem w obu badaniach wystąpiły jedynie u około 2,5% chorych w grupach FIN oraz u 1,0% i 3,1% chorych w grupach PLC, a różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. W odniesieniu do poszczególnych zdarzeń w obrębie tej kategorii również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie wyników.

**Tabela 83.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	24 mies.	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 II</i> (Calabresi 2014)			9 (2,5)	358	11 (3,1)	355	0,81 (0,33; 1,97)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)		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 II</i> (Calabresi 2014)			1 (0,3)	358	3 (0,8)	355	0,33 (0,03; 3,17)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)		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</i> (Kappos 2010)		Ból głowy	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
		Padaczka	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)		Zawroty głowy (ang. <i>vertigo</i> )	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		Encefalopatia	0 (0,0)	358	0 (0,0)	355	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		Omdlenie	2 (0,6)	358	1 (0,3)	355	1,99 (0,18; 22,03)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
		Migrena	1 (0,3)	358	2 (0,6)	355	0,49 (0,04; 5,48)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
		Drgawki	3 (0,8)	358	1 (0,3)	355	2,99 (0,31; 28,90)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*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*

### 3.13.1.3.6 Ciężkie zaburzenia oka

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w odniesieniu do ciężkich zaburzeń oka. Ogółem zdarzenia te wystąpiły u 0,2% chorych w każdej z grup. Obrzęk płamki żółtej jako zdarzenie szczególnego zainteresowania, raportowano wyłącznie u pojedynczych chorych w obu grupach w badaniu *FREEDOMS II*.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe obliczenia.

**Tabela 84.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	24 mies.	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
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)		Obrzęk płamki żółtej	0 (0,0)	423	0 (0,0)	413	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)	24 mies.		1 (0,3)	358	1 (0,3)	355	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	NIE

**GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna**

### 3.13.1.3.7 Ciężkie zaburzenia serca

Ciężkie zaburzenia serca obserwowano u niewielkiego odsetka chorych zarówno w grupach FIN oraz PLC, a różnice między grupami w żadnym z badań nie były istotne statystycznie. Bradykardia oraz blok przedsionkowo-komorowy (zdarzenia o szczególnym zainteresowaniu) w badaniu *FREEDOMS* wystąpiły odpowiednio jedynie u 0,9% i 0,0% chorych w grupie FIN i po 0,2% w grupie PLC. Bradykardia wystąpiła po podaniu 1. dawki FIN, ale przebiegała głównie bezobjawowo, a chorzy kontynuowali leczenie. Zdarzeń tych w badaniu *FREEDOMS II* nie stwierdzono u żadnego chorego w grupie badanej, a jedynie u pojedynczych chorych w grupie kontrolnej.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 85.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	24 mies.	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	
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			3 (0,8)	358	2 (0,6)	355	1,49 (0,25; 8,98)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE	
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		Bradykardia	4 (0,9) *	425	1 (0,2)	418	3,96 (0,44; 35,60)	0,01 (-0,003; 0,02)	NIE	
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			0 (0,0)	358	1 (0,3)	355	0,13 (0,003; 6,76)	-0,003 (-0,01; 0,005)	NIE	
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		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> (Kappos 2014)			2 (0,5)	425	0 (0,0)	418	7,29 (0,45; 116,68)	0,00 (-0,003; 0,01)	NIE	
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		Blok przedsionkowo-komorowy	Ogółem	0 (0,0)	358	0 (0,0)	355	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)			1. stopnia	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	n/o	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	
<i>FREEDOMS</i> (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	
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		Dusznicza bolesna	0 (0,0)	358	2 (0,6)	355	0,13 (0,01; 2,14)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE	
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

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

### 3.13.1.3.8 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 86.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>	24 mies.	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
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.13.1.3.9 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 u 0,7% w grupie PLC, a różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe obliczenia zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 87.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	24 mies.	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
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)		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
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			2 (0,6)	358	0 (0,0)	355	7,35 (0,46; 117,71)	0,01 (-0,004; 0,02)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.13.1.3.10 Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zdarzeń z kategorii ciężkie zaburzenia żołądka i jelit. Ogółem zdarzenia te wystąpiły zaledwie u 0,9% chorych w grupie FIN oraz 1,0% w grupie PLC. Sporadycznie raportowano takie zdarzenia jak zapalenie wyrostka robaczkowego czy ból brzucha.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 88.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>	24 mies.	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 (Kappos 2014)</i>		Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>		Ból brzucha	2 (0,6)	358	2 (0,6)	355	0,99 (0,14; 7,08)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.13.1.3.11 Ciężkie zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 89.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>	24 mies.	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



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (Kappos 2014)</i>		<b>Kamica żółciowa</b>	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.13.1.3.12 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 90.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (EMA 2011)</i>		<b>Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem</b>	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>	24 mies.	<b>Ból pleców</b>	2 (0,5)	425	1 (0,2)	418	1,97 (0,18; 21,83)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
		<b>Wypuklina jądra miazdżystego</b>	0 (0,0)	425	2 (0,5)	418	0,13 (0,01; 2,13)	-0,005 (-0,01; 0,003)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.13.1.3.13 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 91.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	24 mies.	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
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

**3.13.1.3.14 Cięża, połóg i okres okołoporodowy**

W grupie FIN w badaniu *FREEDOMS* nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń w ramach kategorii: ciąża, połóg i okres okołoporodowy. W przypadku grupy stosującej PLC zaburzenia te ogółem wystąpiły u 1,0% chorych. Z kolei w badaniu *FREEDOMS II* w obu analizowanych grupach występowały rzadkie przypadki poronień. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie wyników.

**Tabela 92.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń ciąży, porożu i okresu okołoporodowego**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	24 mies.	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
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		Poronienie	1 (0,3)	358	2 (0,6)	355	0,49 (0,04; 5,48)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

**3.13.1.3.15 Ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

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

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 93.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	24 mies.	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
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

**3.13.1.3.16 Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

W badaniu *FREEDOMS* 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. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Należy zauważyć, że do tej grupy zaburzeń wymienianych w raporcie *EMA 2011*, autorzy zaliczyli ból w klatce piersiowej oraz niekardiologiczny ból w klatce piersiowej, które to wg klasyfikacji MedDRA<sup>43</sup> są zaliczane do zaburzeń serca oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe obliczenia.

**Tabela 94.**

**Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	24 mies.	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
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*liczbę ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania ogółem podano w raporcie *EMA 2011*, w którym do tej kategorii zaliczono zaburzenia tj. ból w klatce piersiowej oraz niekardiologiczny ból w klatce piersiowej. Jednakże wg klasyfikacji MedDRA zdarzenia te należy zaliczyć do innych kategorii zaburzeń – zaburzenia serca lub zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

<sup>43</sup> ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

### 3.13.1.3.17 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% u chorych w grupie FIN oraz 0,2% w grupie PLC.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

**Tabela 95.**  
Częstość występowania ciężkich nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOM S</i> (EMA 2011)	24 mies.	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
<i>FREEDOM S</i> (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
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.13.1.3.18 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 96.**  
Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (EMA 2011)	24 mies.	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
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.13.1.4. 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 (badanie *FREEDOMS*) oraz 97,8% w grupie

FIN i 96,6% w grupie PLC (badanie *FREEDOMS II*). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Przy czym w pierwszym z tych badań podano informację, iż 82% tych zaburzeń w grupie FIN oraz 77% w grupie PLC stanowiły zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Różnica między grupami może być istotna statystycznie, jednak wynik należy traktować z ostrożnością.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 97.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	24 mies.	Zdarzenia niepożądane ogółem	401 (94,4)	425	387 (92,6)	418	1,34 (0,77; 2,32)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			350 (97,8)	358	343 (96,6)	355	1,53 (0,62; 3,79)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>		Zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia	350 (82,4)*	425	320 (76,6)*	418	1,43 (1,02; 2,00)	0,06 (0,004; 0,11)	16 (9; 250)	TA K
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*w badaniu podano odsetek chorych zaokrąglony do całości (82% i 77%) oraz nie podano liczby chorych, u których odnotowano zdarzenie, dlatego konserwatywnie przyjęto najwyższą możliwą liczbę chorych ze zdarzeniem w grupie FIN oraz najniższą możliwą liczbę chorych ze zdarzeniem w grupie PLC; wynik należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ dolna granica przedziału ufności RD znajduje się na granicy istotności statystycznej. Należy zauważyć, że gdyby uwzględnić inne wartości mieszczące się w przedziale 82% (n=347-349 chorych) dla grupy FIN i 77% (n=321-323 chorych) dla grupy PLC, wartość parametru RD świadczyłaby o braku istotności statystycznej różnicy między grupami

### 3.13.1.4.1 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zakażenie ogółem w obu badaniach odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach (około 72-74%). Do najczęściej występujących zdarzeń zaliczono zakażenia górnych dróg oddechowych ogółem (ponad 50% chorych w obu grupach), zapalenie nosogardzieli (ok. 24-28% w obu grupach), zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 17-24% w obu grupach), zapalenie zatok (15,9% w grupie FIN i 12,7% w grupie PLC w badaniu *FREEDOMS II*), zakażenie dróg moczowych (ok. 8-17% w obu grupach), zakażenie wirusem grypy (12,9% w grupie FIN oraz 9,8% w grupie PLC w badaniu *FREEDOMS*) oraz zakażenie dolnych dróg

---

oddechowych i płuc (10,6% w grupie FIN i 8,5% w grupie PLC w badaniu *FREEDOMS II*). Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 10% chorych.

W przypadku większości zdarzeń nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Wyjątek stanowiło zakażenie dolnych dróg oddechowych i płuc oraz zapalenie oskrzeli, które w badaniu *FREEDOMS* występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej. W badaniu *FREEDOMS II* różnice między grupami w odniesieniu do tych zdarzeń nie były znamienne statystycznie,

Dodatkowo w badaniu *FREEDOMS II* w grupie FIN stwierdzono 1 przypadek bezobjawowej kryptokokozy, którą wykryto w trakcie kontrolnych badań tomografii komputerowej klatki piersiowej 5 miesięcy po zakończeniu leczenia. W grupie tej raportowano również 1 przypadek gruźlicy podczas przedłużonej fazy badania, której objawy rozpoczęły się pod koniec 24-miesięcznego okresu obserwacji badania.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

---

**Tabela 98.**  
**Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)	24 mies.	Zakażenie <sup>#, ##</sup>	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 II</i> (Calabresi 2014)			263 (73,5)	358	255 (71,8)	355	1,09 (0,78; 1,51)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)		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)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		Zakażenie górnych dróg oddechowych ogółem <sup>#</sup>	187 (52,2)	358	185 (52,1)	355	1,00 (0,75; 1,35)	0,001 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)		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 II</i> (Calabresi 2014)			87 (24,3)	358	86 (24,2)	355	1,00 (0,71; 1,41)	0,0008 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		Zapalenie nosogardzieli <sup>#</sup>	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 II</i> (Calabresi 2014)			84 (23,5)	358	85 (23,9)	355	0,97 (0,69; 1,38)	-0,005 (-0,07; 0,06)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		Zakażenie wirusem grypy <sup>#</sup>	55 (12,9)	425	41 (9,8)	418	1,37 (0,89; 2,10)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			35 (9,8)	358	24 (6,8)	355	1,49 (0,87; 2,57)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		Zakażenie dolnych dróg oddechowych i płuc <sup>#</sup>	41 (9,6)	425	25 (6,0)	418	1,68 (1,00; 2,81)	0,04 (0,0005; 0,07)	25 (14; 2000)	TAK
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			38 (10,6)	358	30 (8,5)	355	1,29 (0,78; 2,13)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		Zakażenie herpeswirusami <sup>^.#</sup>	37 (8,7)	425	33 (7,9)	418	1,11 (0,68; 1,82)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			30 (8,4)	358	19 (5,4)	355	1,62 (0,89; 2,93)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		Zakażenie dróg moczowych <sup>#</sup>	34 (8,0)	425	47 (11,2)	418	0,69 (0,43; 1,09)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			53 (14,8)	358	59 (16,6)	355	0,87 (0,58; 1,31)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		Zapalenie oskrzeli <sup>#</sup>	34 (8,0)	425	15 (3,6)	418	2,34 (1,25; 4,36)	0,04 (0,01; 0,08)	25 (12; 100)	TAK
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			30 (8,4)	358	20 (5,6)	355	1,53 (0,85; 2,75)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		Zapalenie zatok <sup>#</sup>	28 (6,6)	425	19 (4,5)	418	1,48 (0,81; 2,70)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			57 (15,9)	358	45 (12,7)	355	1,30 (0,86; 1,99)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		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
		Półpasiec	7 (1,6)	425	4 (1,0)	418	1,73 (0,50; 5,97)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
9 (2,5)			358	3 (0,8)	355	3,03 (0,81; 11,27)	0,02 (-0,002; 0,04)	n/d	NIE	
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		Zapalenie płuc <sup>#</sup>	4 (0,9)	425	3 (0,7)	418	1,31 (0,29; 5,91)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			5 (1,4)	358	0 (0,0)	355	7,41 (1,28; 42,99)	0,01 (0,0007; 0,03)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*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 badaniu *FREEDOMS II* zdarzenie to określono jako często raportowane lub szczególnego zainteresowania

##żadne ze zdarzeń nie prowadziło do zgonu

^w badaniu *FREEDOMS* do terminów opisujących zdarzenie zaliczono: opryszczkę wargową, zakażenie herpeswirusami, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, półpaśca, opryszczkę narządów płciowych i zakażenie skóry wywołane wirusem *Herpes*

### 3.13.1.4.2 Nowotwory łagodne złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Wśród chorych biorących udział w badaniu *FREEDOMS* występowały sporadyczne przypadki nowotworów, różnice między grupą badaną a kontrolną nie były statystycznie istotne.

Szczegółowe dane wraz z obliczeniami zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 99.**  
**Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipów)**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)	24 mies.	Nowotwór złośliwy	4 (0,9)	425	10 (2,4)	418	0,39 (0,12; 1,25)	-0,01 (-0,03; 0,003)	NIE
		Rak podstawno-komórkowy skóry	4 (0,9)	425	3 (0,7)	418	1,31 (0,29; 5,91)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Rak piersi	0 (0,0)	425	3 (0,7)	418	0,13 (0,01; 1,28)	-0,01 (-0,02; 0,002)	NIE
		Mięśniak gładkokomórkowy macicy	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
		Czerniak złośliwy	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
		Rak szyjki macicy	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
		Rak prostaty	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
		Nabłonkowy rak jajnika	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
		Rak płaskonabłonkowy skóry	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.13.1.4.3 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Limfopenia oraz leukopenia, jako zdarzenia specjalnego zainteresowania, występowały istotnie statystycznie częściej w grupie FIN niż w grupie PLC, przy czym nie występowały one

częściej niż u 3,5% chorych w badaniu *FREEDOMS*. Z kolei w badaniu *FREEDOMS II* w grupie FIN, limfopenię raportowano u większego odsetka chorych tj. 7,5%. Brak różnicy istotnej statystycznie między grupami w ramach tej kategorii odnotowano jedynie w odniesieniu do powiększenia węzłów chłonnych u chorych.

Szczegółowe zestawienie obliczeń znajduje się poniżej.

**Tabela 100.**  
**Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)	24 mies.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	42 (11,7)	358	26 (7,3)	355	1,68 (1,01; 2,81)	0,04 (0,001; 0,09)	25 (11; 1 000)	TAK
<i>FREEDOMS</i> (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
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			27 (7,5)	358	0 (0,0)	355	7,90 (3,66; 17,04)	0,08 (0,05; 0,10)	12 (10; 20)	TAK
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		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
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		Powiększenie węzłów chłonnych	8 (2,2)	358	15 (4,2)	355	0,52 (0,22; 1,24)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

#### 3.13.1.4.4 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do jednego 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 101.**

**Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	24 mies.	Hipercholesterolemia	24 (5,6)	425	26 (6,2)	418	0,90 (0,51; 1,60)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

**3.13.1.4.5 Zaburzenia psychiczne**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zaburzeń psychicznych, które ogółem raportowano u 21,8% w grupie FIN i 26,2% w grupie PLC. Poszczególnych zdarzeń z tej kategorii nie obserwowano częściej niż u 10% chorych w obu grupach.

Szczegółowe obliczenia zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 102.**

**Częstość występowania zaburzeń psychicznych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>	24 mies.	Zaburzenia psychiczne ogółem	78 (21,8)	358	93 (26,2)	355	0,78 (0,56; 1,11)	-0,04 (-0,11; 0,02)	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>		Depresja	33 (7,8)	425	28 (6,7)	418	1,17 (0,70; 1,98)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			29 (8,1)	358	34 (9,6)	355	0,83 (0,50; 1,40)	-0,01 (-0,06; 0,03)	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>		Bezsennaść	21 (4,9)	425	25 (6,0)	418	0,82 (0,45; 1,48)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			31 (8,7)	358	24 (6,8)	355	1,31 (0,75; 2,28)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
		Niepokój	18 (5,0)	358	18 (5,1)	355	0,99 (0,51; 1,94)	-0,0004 (-0,03; 0,03)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

**3.13.1.4.6 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. 23-25% w grupie FIN oraz ok. 22-23% w grupie PLC). Pozostałe zdarzenia nie występowały częściej niż u 10-11% chorych.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 103.**  
**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)	24 mies.	Ból głowy	107 (25,2)	425	96 (23,0)	418	1,13 (0,82; 1,55)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			83 (23,2)	358	77 (21,7)	355	1,09 (0,77; 1,55)	0,01 (-0,05; 0,08)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		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
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			37 (10,3)	358	42 (11,8)	355	0,86 (0,54; 1,37)	-0,01 (-0,06; 0,03)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		Parestezje	23 (5,4)	425	18 (4,3)	418	1,27 (0,68; 2,39)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			19 (5,3)	358	18 (5,1)	355	1,05 (0,54; 2,03)	0,002 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		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
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		Migrena	25 (7,0)	358	21 (5,9)	355	1,19 (0,66; 2,18)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.13.1.4.7 Zaburzenia oka

W badaniu *FREEDOMS* nie odnotowano żadnego przypadku obrzęku płamki żółtej, a w badaniu *FREEDOMS II* zdarzenie to występowało z częstością <1%.

W czasie badania średnia ostrość wzroku oraz grubości siatkówki w okolicy dołka pozostały bez zmian u wszystkich chorych. Natomiast w badaniu *FREEDOMS II* podano informację, iż średnia zmiana grubości dołka środkowego siatkówki oka w obu oczach po 24 miesiącach leczenia wyniosła 6,1 µm w obu porównywanych grupach. Zmiana w grubości dołka środkowego o co najmniej 20 µm względem wartości początkowych była obserwowana u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach w badaniu *FREEDOMS II*.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

**Tabela 104.**  
**Częstość występowania zaburzeń oka**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)	24 mies.	Obrzęk plamki żółtej	0 (0,0)	423	0 (0,0)	413	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			3 (0,8)	358	2 (0,6)	355	1,49 (0,25; 8,98)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zmiana w grubości dołka środkowego o co najmniej 20 µm względem wartości początkowych	83 (18,6)	446*	91 (20,7)	440*	0,88 (0,63; 1,22)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*liczba oczu poddana analizie

### 3.13.1.4.8 Zaburzenia serca

Zaburzenia serca ogółem wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach: ok. 6% w badaniu *FREEDOMS* oraz ok. 12% w badaniu *FREEDOMS II*, 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 *FREEDOMS* nie odnotowano istotnego klinicznie wpływu kontynuacji stosowania fingolimodu na rytm zatokowy oraz przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 105.**  
**Częstość występowania zaburzeń serca**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2014)	24 mies.	Zaburzenia serca ogółem	25 (5,9)	425	23 (5,5)	418	1,07 (0,60; 1,92)	0,00 (-0,03; 0,04)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)			43 (12,0)	358	43 (12,1)	355	0,99 (0,63; 1,55)	-0,001 (-0,05; 0,05)	NIE	
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		<b>Bradykardia, bradyarytmia, bradykardia zatokowa</b>	9 (2,1)*	425	3 (0,7)	418	2,99 (0,80; 11,13)	0,01 (-0,002; 0,03)	NIE	
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		<b>Bradykardia</b>	2 (0,6)	358	2 (0,6)	355	0,99 (0,14; 7,08)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	NIE	
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		<b>Bradykardia zatokowa</b>	1 (0,3)	358	1 (0,3)	355	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	NIE	
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		<b>Blok przedsionkowo-komorowy</b>	1. stopnia	2 (0,5)**	425	2 (0,5)*	418	0,98 (0,14; 7,01)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)										
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)			2. stopnia	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,003; 6,71)	-0,002 (-0,01; 0,004)	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)										
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*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 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

### 3.13.1.4.9 Zaburzenia naczyniowe

Nadciśnienie raportowano istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie FIN względem chorych z grupy PLC w badaniu *FREEDOMS II*. Znamiennej różnicy nie odnotowano natomiast w odniesieniu do tego zdarzenia w badaniu *FREEDOMS*. Należy jednakże zauważyć, iż nadciśnienie występowało stosunkowo rzadko, nie przekraczając 9% chorych.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe obliczenia.

**Tabela 106.**  
**Częstość występowania zaburzeń serca**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	24 mies.	Nadciśnienie	26 (6,1)	425	16 (3,8)	418	1,64 (0,87; 3,10)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			32 (8,9)	358	11 (3,1)	355	3,07 (1,52; 6,19)	0,06 (0,02; 0,09)	16 (11; 50)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3.13.1.4.10 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zdarzenia z kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem występowały u 41,6% chorych w grupie otrzymującej fingolimod oraz u 37,7% chorych otrzymujących placebo. Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami w przypadku zdarzeń ogółem oraz w przypadku żadnego z poszczególnych zdarzeń w ramach tej kategorii. Zaburzeń tych nie obserwowano częściej niż u ok. 15% chorych w obu grupach.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe obliczenia.

**Tabela 107.**  
**Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>	24 mies.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem*	149 (41,6)	358	134 (37,7)	355	1,18 (0,87; 1,59)	0,04 (-0,03; 0,11)	NIE
<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
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			52 (14,5)	358	53 (14,9)	355	0,97 (0,64; 1,47)	-0,004 (-0,06; 0,05)	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>		Duszność	30 (7,1)	425	19 (4,5)	418	1,59 (0,88; 2,88)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			35 (9,8)	358	33 (9,3)	355	1,06 (0,64; 1,74)	0,005 (-0,04; 0,05)	NIE
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>		Przekrwienie błony śluzowej nosa	17 (4,7)	358	21 (5,9)	355	0,79 (0,41; 1,53)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*do tej grupy zaburzeń wymienianych w badaniu *FREEDOMS II*, autorzy zaliczyli również ból jamy ustnej i gardła, który to wg klasyfikacji MedDRA jest zaliczany do zaburzeń żołądka i jelit

### 3.13.1.4.11 Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *FREEDOMS II* częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit ogółem była zbliżona w obu grupach i wynosiła 43,3% w grupie FIN oraz 40,3% w grupie PLC. Jedynym zdarzeniem występującym istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie FIN (ok. 12%) niż w grupie PLC (ok. 7%) była biegunka. Znamienne statystycznie różnicę występowania tego zdarzenia stwierdzono wyłącznie w badaniu *FREEDOMS*. Natomiast w przypadku pozostałych zdarzeń z tej grupy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

**Tabela 108.**  
**Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)	24 mies.	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem*	155 (43,3)	358	143 (40,3)	355	1,13 (0,84; 1,52)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		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
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		Biegunka	49 (13,7)	358	43 (12,1)	355	1,15 (0,74; 1,78)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		Nudności	38 (8,9)	425	36 (8,6)	418	1,04 (0,65; 1,68)	0,00 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		Nudności	63 (17,6)	358	54 (15,2)	355	1,19 (0,80; 1,77)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS</i> (Kappos 2010)		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)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		Ból jamy ustnej i gardła	29 (8,1)	358	32 (9,0)	355	0,89 (0,53; 1,50)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)		Wymioty	22 (6,1)	358	27 (7,6)	355	0,80 (0,44; 1,43)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Dyspepsja	12 (3,4)	358	18 (5,1)	355	0,65 (0,31; 1,37)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*do tej grupy zaburzeń wymienianych w badaniu *FREEDOMS II*, autorzy nie zaliczyli bólu jamy ustnej i gardła, który to jest jednak zaliczany do tej grupy wg klasyfikacji MedDRA

### 3.13.1.4.12 Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W badaniu *FREEDOMS II* u żadnego chorego nie stwierdzono niewydolności wątroby ani hepatotoksyczności klasyfikowanej wg reguły Hy's jako stwierdzenie jednoczesnego zwiększenia aktywności ALAT<sup>44</sup> lub AspAT ( $\geq 3$  GGN<sup>45</sup>) oraz stężenia całkowitej bilirubiny ( $\geq 2$  GGN), przy stężeniu fosfatazy alkalicznej  $< 2$  GGN.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

**Tabela 109.**  
**Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS II</i> (Calabresi 2014)	24 mies.	Niewydolność wątroby	0 (0,0)	358	0 (0,0)	355	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
		Hepato-toksyczność (reguła Hy's)	0 (0,0)	358	0 (0,0)	355	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE	
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3.13.1.4.13 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W badaniu *FREEDOMS II* zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem występowały z podobną częstością w obu grupach (38,0% w grupie FIN i 41,7% w grupie PLC).

Zdarzeniami, które istotnie statystycznie częściej występowały w grupie FIN niż w grupie PLC były: ból pleców oraz ból kończyn, przy czym zdarzenia te nie wystąpiły u więcej niż 12% chorych. Pozostałe zdarzenia w obu grupach występowały ze zbliżoną częstością,

<sup>44</sup> ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa

<sup>45</sup> górna granica normy

---

nieprzekraczającą 11%, w związku z czym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W tabeli poniższej zamieszczono szczegółowe dane.

---

**Tabela 110.**  
**Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>	24 mies.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	136 (38,0)	358	148 (41,7)	355	0,86 (0,63; 1,16)	-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS (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
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			29 (8,1)	358	39 (11,0)	355	0,71 (0,43; 1,18)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>		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
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			30 (8,4)	358	39 (11,0)	355	0,74 (0,45; 1,22)	-0,03 (-0,07; 0,02)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>		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
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			44 (12,3)	358	27 (7,6)	355	1,70 (1,03; 2,82)	0,05 (0,003; 0,09)	20 (11; 333)	TAK
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>		Ból karku	14 (3,9)	358	16 (4,5)	355	0,86 (0,41; 1,79)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE

**GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna**

### 3.13.1.4.14 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 111.**

#### **Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (Kappos 2010)</i>	24 mies.	Zmęczenie	48 (11,3)	425	45 (10,8)	418	1,06 (0,69; 1,62)	0,01 (-0,04; 0,05)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.13.1.4.15 Badania diagnostyczne

Wśród nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych istotne statystycznie różnice na niekorzyść grupy FIN względem PLC zaobserwowano w przypadku występowania ciśnienia rozkurczowego  $\geq 100$  mm Hg<sup>46</sup> (ok. 7% vs 4% chorych), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby (ok. 16% vs 5%), wzrostu aktywności ALAT ogółem (ok. 8-10% vs 2-4%) oraz  $\geq 3 \times$ GGN (ok. 7-9% vs 2%), wzrostu aktywności GGT<sup>47</sup> (ok. 5-6% vs 1%) oraz wzrostu aktywności enzymów wątrobowych (ok. 3% chorych vs <1%). Należy jednak podkreślić, że zdarzenia te są spodziewanymi zaburzeniami występującymi w czasie stosowania fingolimodu. Ogółem, wyniki z obu badań były do siebie zbliżone, a najczęściej raportowano wzrost ciśnienia rozkurczowego w porównaniu z wartością początkową o  $\geq 15$  mm Hg (ok 20-22% w obydwu grupach) oraz wzrost ciśnienia skurczowego w porównaniu z wartością początkową o  $\geq 20$  mm Hg (ok 18-22% w obydwu grupach). W żadnym z tych najczęściej występujących zdarzeń nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

<sup>46</sup> milimetry słupa rtęci

<sup>47</sup> gamma-glutamylotransferaza

**Tabela 112.**  
**Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
FREEDOMS (Kappos 2014)	24 mies.	Ciśnienie rozkurczowe krwi	Wzrost w porównaniu z wartością początkową o $\geq 15$ 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	
			$\geq 100$ 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	
		Ciśnienie skurczowe krwi	Wzrost w porównaniu z wartością początkową o $\geq 20$ 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	
			$\geq 160$ 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	
FREEDOMS (Kappos 2010)		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	
FREEDOMS (EMA 2011)		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	
FREEDOMS II (Calabresi 2014)												10 (2,8)
FREEDOMS (Kappos 2014)		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	
FREEDOMS (Kappos 2014)		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
FREEDOMS II (Calabresi 2014)					29 (8,1)	358	6 (1,7)	355	5,13 (2,10; 12,51)	0,06 (0,03; 0,10)	16 (10; 33)	TAK
FREEDOMS (Kappos 2010)				$\geq 3 \times \text{GGN}$	36 (8,5)	424	7 (1,7)	414	5,43 (2,39; 12,35)	0,07 (0,04; 0,10)	14 (10; 25)	TAK
FREEDOMS II (Calabresi 2014)					25 (7,0)	358	8 (2,3)	355	3,26 (1,45; 7,32)	0,05 (0,02; 0,08)	20 (12; 50)	TAK
FREEDOMS (Kappos 2010)	$\geq 5 \times \text{GGN}$		8 (1,9)	424	4 (1,0)	414	1,97 (0,59; 6,60)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>			8 (2,2)	358	4 (1,1)	355	2,01 (0,60; 6,72)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>FREEDOMS (Kappos 2014)</i>		≥10xGGN	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 (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
<i>FREEDOMS II (Calabresi 2014)</i>				23 (6,4)	358	2 (0,6)	355	12,12 (2,84; 51,80)	0,06 (0,03; 0,09)	16 (11; 33)
		Wzrost aktywności AspAT	11 (3,1)	358	5 (1,4)	355	2,22 (0,76; 6,45)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		Poważne lub mające następstwa zmiany we frakcji wyrzutowej lewej komory serca	0 (0,0)	358	0 (0,0)	355	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych świadczące o wadach zastawkowych serca lub stenozy	0 (0,0)	358	0 (0,0)	355	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Redukcja FEV <sub>1</sub> <sup>48</sup> (natężona objętość wydechowana pierwszosekundowa) poniżej 80% spodziewanego wyniku	4 (1,1)	358	1 (0,3)	355	4,00 (0,44; 35,97)	0,01 (-0,004; 0,02)	n/d	NIE
		Redukcja FVC <sup>49</sup> (natężona pojemność życiowa) poniżej 80% spodziewanego wyniku	3 (0,8)	358	3 (0,8)	355	0,99 (0,20; 4,95)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Redukcja DLCO <sup>50</sup> (badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach) poniżej 80% spodziewanego wyniku	18 (5,0)	358	16 (4,5)	355	1,12 (0,56; 2,24)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
	<i>FREEDOMS (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

<sup>48</sup> ang. *forced expiratory volume* – pierwszosekundowa natężona objętość wydechowana

<sup>49</sup> ang. *forced vital capacity* – natężona pojemność życiowa

<sup>50</sup> ang. *diffusion capacity for carbon monoxide* – zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

\*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



---

W badaniu *FREEDOMS* 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. W badaniu *FREEDOMS II*, w 24. miesiącu względem wartości początkowych średni wzrost skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w grupie FIN wyniósł 3,89 mm Hg i 1,51 mm Hg, a w grupie PLC ciśnienie zmniejszyło się odpowiednio o 0,54 mm Hg oraz o 1,40 mm Hg.

W badaniu *FREEDOMS* 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 przerwali stosowania badanego leku.

W 1. miesiącu badania *FREEDOMS* 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. W badaniu *FREEDOMS II* podano informację, iż średnia liczba limfocytów po 2 tygodniach zmniejszyła się w porównaniu z wartościami początkowymi o  $0,48 \times 10^9/l$  i była stabilna przez cały czas trwania leczenia (24 mies.).

Z kolei średnia liczba płytek krwi u chorych biorących udział w badaniu *FREEDOMS* 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<sup>51</sup> i frakcji LDL<sup>52</sup> 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.

**Tabela 113.**  
**Średnie wartości parametrów biochemicznych i hematologicznych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
FREEDOMS (Kappos 2010)	24 mies.	Średnia liczba białych krwinek (10 <sup>9</sup> /l)	4,24 (1,61)	425	6,47 (1,93)	418	-2,23 (-2,47; -1,99)	TAK
		Średnia liczba limfocytów (10 <sup>9</sup> /l)	0,49 (0,34)	425	1,76 (0,57)	418	-1,27 (-1,33; -1,21)	TAK
		Średnia liczba neutrofilów (10 <sup>9</sup> /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
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*N na podstawie danych z publikacji Kappos 2014

<sup>51</sup> ang. *high-density lipoprotein* – lipoproteina wysokiej gęstości

<sup>52</sup> ang. *low-density lipoprotein* – lipoproteina niskiej gęstości

---

### 3.13.2. FIN 24 mies. vs FIN >24 mies.

Analizę bezpieczeństwa przedstawiono także dla porównania FIN stosowanego przez 24 miesiące z FIN stosowanym długoterminowo.

Zasadność przedstawiania wyników dla tego porównania opisano już szczegółowo we wstępie do analizy skuteczności.

Najdłuższe odnalezione badania przeprowadzone z udziałem chorych leczonych FIN trwały >84 miesiące (badania: *LONGTERMS* i *Kappos 2014*). Odnaleziono także 2 badania z krótszym okresem obserwacji (przedłużenia badań *FREEDOMS* i *TRANSFORMS*). Dla zachowania przejrzystości uzyskanych zestawień przedstawiono jedynie te punkty końcowe, które analizowano jednocześnie w badaniu *FREEDOMS* lub *FREEDOMS II* oraz w badaniach *LONGTERMS* i *Kappos 2014*.

Ocenę bezpieczeństwa FIN 24 mce w porównaniu z FIN >24 mce przedstawiono więc na podstawie zestawienia danych z badań *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II* z danymi z badań długoterminowych, czyli z przedłużeniami badań *FREEDOMS* i *TRANSFORMS* oraz z danymi z badań *LONGTERMS* i *Kappos 2014*.

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ zgon;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.

Jak już wcześniej opisano, w przypadku, gdy w jednym badaniu przedstawiono więcej niż 1 grupę spełniającą kryteria włączenia do analizy, w niniejszym dokumencie przedstawiano tylko tę, która była bliższa populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym lub wyniki z niej cechowały się wyższą wiarygodnością.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

---

### 3.13.2.1. Zgony

Przez większość czasu, w którym stosowano fingolimod, nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu. Dopiero w okresie obserwacji wynoszącym ponad 84 miesiące stwierdzono przypadki zgonów u mniej niż 1% chorych.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 114.**  
**Częstość występowania zgonów**

Zgon n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=425) 0 (0,0)							
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=358) 0 (0,0)							
	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2015</i> )**							
	FIN 0,5 mg (N=331) 0 (0,0)							
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3 416) 12 (0,4)							
badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )								
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 1 (0,4)*								
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*chory przez większość czasu leczenia przyjmował FIN w dawce 1,25 mg, zgon spowodowany był wypadkiem drogowym

\*\*w publikacji przedstawiono tylko dane dla przedłużenia badania, czyli po 24. miesiącu

### 3.13.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenie niepożądane obserwowano u niewielkiego odsetka chorych stosujących fingolimod (10-15%). Z upływem czasu widoczny jest jedynie niewielki wzrost częstości występowania tych zdarzeń.

Wyniki zostały zestawione w poniższej tabeli.

**Tabela 115.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem**

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i> )								
	FIN 0,5 mg (N=425)		43 (10,1)						
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i> )								
	FIN 0,5 mg (N=358)		53 (14,8)						
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i> )*								
	FIN 0,5 mg (N=356)		55 (15,4)						
	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2015</i> )**								
	FIN 0,5 mg (N=331)		31 (9,4)						
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )								
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416)		572 (16,7)						
badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )									
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281)		76 (27,0)							
OBS [mies.]	12	24	36	42	48	60	72	>84	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w publikacji podano dane dla okresu obserwacji od 13. do 48. miesiąca, przez pierwsze 12 miesięcy chorzy także przyjmowali FIN; dla większej przejrzystości analizy wyniki w tabeli przedstawiono z przesunięciem o 12 miesięcy

\*\*w publikacji przedstawiono tylko dane dla przedłużenia badania, czyli po 24. miesiącu

### 3.13.2.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane obserwowano u większości chorych poddawanych terapii fingolimodem (>90%), częstość ta nie ulega zmianie przy długoletniej analizie wyników badań.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 116.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem**

Zdarzenia niepożądane ogółem n (%)	<b>badanie FREEDOMS (publikacja Kappos 2010)</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=425)</b>								
	401 (94,4)								
	<b>badanie FREEDOMS II (publikacja Calabresi 2014)</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=358)</b>								
	350 (97,8)								
	<b>przedłużenie badania TRANSFORMS (publikacja Cohen 2016)*</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=356)</b>								
	337 (94,7)								
	<b>przedłużenie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2015)**</b>								
<b>FIN 0,5 mg (N=331)</b>									
314 (94,9)									
<b>przedłużenie badań FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS (publikacja Kappos 2014)</b>									
<b>FIN 0,5/1,25 mg -&gt; FIN 0,5 mg (N=3416)</b>									
3277 (95,9)									
<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)</b>									
<b>FIN 5,0/1,25 mg/PLC -&gt; FIN 0,5 mg (N=281)</b>									
274 (97,5)									
<b>OBS [mies.]</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>42</b>	<b>48</b>	<b>60</b>	<b>72</b>	<b>&gt;84</b>	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w publikacji podano dane dla okresu obserwacji od 13. do 48. miesiąca, przez pierwsze 12 miesięcy chorzy także przyjmowali FIN; dla większej przejrzystości analizy wyniki w tabeli przedstawiono z przesunięciem o 12 miesięcy

\*\*w publikacji przedstawiono tylko dane dla przedłużenia badania, czyli po 24. miesiącu

### 3.13.2.4. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Dla zachowania przejrzystości analizy do zestawienia danych dla zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wykorzystano tylko te zdarzenia, które przez EMA zostały określone, jako zdarzenia o stwierdzonym istotnym ryzyku (ang. *important identified risks*) lub o potencjalnym istotnym ryzyku (ang. *important potential risks*). Do takich zdarzeń należą: bradyarytmia, nadciśnienie, wzrost poziomu transaminaz wątrobowych, obrzęk płamki żółtej, zakażenia, leukopenia i limfopenia, szkodliwe działanie na płodność, zwężenie oskrzeli, nadwrażliwość, nowotwór skóry, inne nowotwory złośliwe, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wydłużenie odcinka QT, drgawki, zakażenie wirusem *Herpes zoster* (VZV<sup>53</sup>), zakażenie herpeswirusem innym niż VZV, obrzęk płuc oraz spadek funkcjonowania nerek.

W poniższych podrozdziałach zestawiono więc tylko dane dla wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych, które raportowano zarówno w 24 miesięcznym okresie obserwacji jak i w >84-miesięcznym okresie obserwacji.

#### 3.13.2.4.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zakażenia podczas stosowania fingolimodu odnotowywano u niewielkiego odsetka chorych (także przy rozpatrywaniu oddzielnie zakażeń wywołanych herpeswirusami i zakażeń *Herpes zoster*). Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania tych zdarzeń podczas długoletniego leczenia FIN.

Poniżej w tabelach przedstawiono szczegółowe dane.

---

<sup>53</sup> łac. *Varicella zoster virus* – wirus ospy wietrznej

**Tabela 117.**  
**Częstość występowania ciężkich zakażeń**

Ciężkie zakażenia n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=425) 7 (1,6)							
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=358) 11 (3,1)							
przedłużenie badań <i>FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )								
FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 109 (3,2)								
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

**Tabela 118.**  
**Częstość występowania ciężkich zakażeń herpeswirusami**

Ciężkie zakażenia herpeswirusami n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=425) 1 (0,2)							
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 19 (0,6)								
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								



**Tabela 119.**  
**Częstość występowania ciężkiego półpasieca (zakażenie VZV)**

Ciężki półpasiec n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=425) 0 (0,0)							
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> , <i>Saida 2012</i> i <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 8 (0,2)							
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

Podczas analizy częstości występowania nowotworów nie zaobserwowano by zdarzenia te występowały z większą częstością przy długoletniej terapii fingolimodem. Zestawiono dane dla ciężkich nowotworów, takich jak: czerniaka złośliwego, raka płaskonabłonkowego skóry, raka piersi oraz raka podstawnokomórkowego skóry. Jedynie w przypadku czerniaka złośliwego można przypuszczać, iż istnieje trend, w którym zwiększa się częstość występowania tego zdarzenia.

Poniżej w tabelach zestawiono szczegółowe dane.

**Tabela 120.**  
**Częstość występowania ciężkiego czerniaka złośliwego**

Ciężki czerniak złośliwy n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=425) 0 (0,0)							
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> , <i>Saida 2012</i> i <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 8 (0,2)							
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )							
	FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 3 (1,1)							
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

**Tabela 121.**

**Częstość występowania ciężkiego raka płaskonabłonkowego skóry**

Ciężki rak płaskonabłonkowy skóry n (%)	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=358) 1 (0,3)							
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )							
	FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 0 (0,0)							
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

**Tabela 122.**

**Częstość występowania ciężkiego raka piersi**

Ciężki rak piersi n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=425) 0 (0,0)							
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i> )*							
	FIN 0,5 mg (N=356) 2 (0,6)							
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 10 (0,3)							
OBS [mies.]	12	24	36	42	48	60	72	>84
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

\*w publikacji podano dane dla okresu obserwacji od 13. do 48. miesiąca, przez pierwsze 12 miesięcy chorzy także przyjmowali FIN; dla większej przejrzystości analizy wyniki w tabeli przedstawiono z przesunięciem o 12 miesięcy

**Tabela 123.**  
**Częstość występowania ciężkiego raka podstawnokomórkowego skóry**

Ciężki rak podstawnokomórkowy skóry n (%)	<b>badanie FREEDOMS (publikacja Kappos 2014)</b>								
	FIN 0,5 mg (N=425)		4 (0,9)						
	<b>badanie FREEDOMS II (publikacja Calabresi 2014)</b>								
	FIN 0,5 mg (N=358)		10 (2,8)						
	<b>przedłużenie badania TRANSFORMS (publikacja Cohen 2016)**</b>								
	FIN 0,5 mg (N=356)		6 (1,7)						
	<b>przedłużenie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2015)***</b>								
	FIN 0,5 mg (N=331)		4 (1,2)*						
	<b>przedłużenie badań FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS (publikacja Kappos 2014)</b>								
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416)		43 (1,3)						
<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)</b>									
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281)		3 (1,1)							
<b>OBS [mies.]</b>	12	24	36	42	48	60	72	>84	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w tym 3 ciężkie zdarzenia raportowane po dacie zamknięcia baz

\*\*w publikacji podano dane dla okresu obserwacji od 13. do 48. miesiąca, przez pierwsze 12 miesięcy chorzy także przyjmowali FIN; dla większej przejrzystości analizy wyniki w tabeli przedstawiono z przesunięciem o 12 miesięcy

\*\*\*w publikacji przedstawiono tylko dane dla przedłużenia badania, czyli po 24. miesiącu

Podczas 24 miesięcy leczenia fingolimodem nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej limfopenii, z kolei w długoletniej obserwacji stwierdzono to zdarzenie u marginalnego odsetka chorych. Wyniki te nie wskazują więc na wzrost częstości występowania ciężkiej limfopenii.

Poniżej w tabeli zestawiono dokładne dane.

**Tabela 124.**  
**Częstość występowania ciężkiej limfopenii**

Ciężka limfopenia n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=425) 0 (0,0)							
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 11 (0,3)							
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

Ciężki obrzęk płamki żółtej obserwowano u pomijalnie małego odsetka chorych zarówno w badaniach z krótszym jak i z dłuższym okresem obserwacji. Dodatkowo w badaniu *LONGTERMS* żaden przypadek tego zdarzenia nie został potwierdzony.

Poniżej w tabeli znajduje się zestawienie danych.

**Tabela 125.**  
**Częstość występowania ciężkiego obrzęku płamki żółtej**

Ciężki obrzęk płamki żółtej n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=423) 0 (0,0)							
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=358) 1 (0,3)							
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 12 (0,4)							
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )							
	FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 4 (1,4)*							
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

\*żaden przypadek nie został potwierdzony

### 3.13.2.4.2 Zdarzenia niepożądane

Zakażenia obserwowano u ponad 70% chorych stosujących fingolimod. Odsetek ten pozostaje stabilny w długoletniej obserwacji chorych. Nie można więc wnioskować o nasilaniu występowania tego zdarzenia przez długie stosowanie fingolimodu. Z kolei zakażenia herpeswirusami występowały u około 8-12% chorych i także można stwierdzić, że ich częstość pozostała stabilna w kolejnych latach podawania fingolimodu. Zakażenia VZV wystąpiły u znikomego odsetka chorych i odsetek ten pozostał względnie niezmieniony w długoletniej obserwacji chorych.

Szczegółowe dane zebrano w poniższych tabelach.

**Tabela 126.**  
**Częstość występowania zakażeń**

Zakażenia n (%)	<b>badanie FREEDOMS (publikacja Kappos 2010)</b>							
	<b>FIN 0,5 mg (N=425)</b> 304 (71,5)							
	<b>badanie FREEDOMS II (publikacja Calabresi 2014)</b>							
	<b>FIN 0,5 mg (N=358)</b> 263 (73,5)							
	<b>przedłużenie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2015)*</b>							
	<b>FIN 0,5 mg (N=331)</b> 240 (72,5)							
	<b>przedłużenie badań FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS (publikacja Kappos 2014)</b>							
	<b>FIN 0,5/1,25 mg -&gt; FIN 0,5 mg (N=3416)</b> 2513 (73,6)							
<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)</b>								
<b>FIN 5,0/1,25 mg/PLC -&gt; FIN 0,5 mg (N=281)</b> 219 (77,9)								
<b>OBS [mies.]</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>48</b>	<b>60</b>	<b>72</b>	<b>&gt;84</b>	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*w publikacji przedstawiono tylko dane dla przedłużenia badania, czyli po 24. miesiącu

**Tabela 127.**  
**Częstość występowania zakażeń herpeswirusami**

Zakażenia herpeswirusami n (%)	<b>badanie FREEDOMS (publikacja Kappos 2010)</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=425)</b>								
	37 (8,7)								
	<b>badanie FREEDOMS II (publikacja Calabresi 2014)</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=358)</b>								
	30 (8,4)								
	<b>przedłużenie badania TRANSFORMS (publikacja Cohen 2016)*</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=356)</b>								
36 (10,1)									
<b>przedłużenie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2015)**</b>									
<b>FIN 0,5 mg (N=331)</b>									
40 (12,1)									
<b>przedłużenie badań FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS (publikacja Kappos 2014)</b>									
<b>FIN 0,5/1,25 mg -&gt; FIN 0,5 mg (N=3416)</b>									
384 (11,2)									
<b>OBS [mies.]</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>42</b>	<b>48</b>	<b>60</b>	<b>72</b>	<b>&gt;84</b>	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w publikacji podano dane dla okresu obserwacji od 13. do 48. miesiąca, przez pierwsze 12 miesięcy chorzy także przyjmowali FIN; dla większej przejrzystości analizy wyniki w tabeli przedstawiono z przesunięciem o 12 miesięcy

\*\*w publikacji przedstawiono tylko dane dla przedłużenia badania, czyli po 24. miesiącu

**Tabela 128.**  
**Częstość występowania półpaśca (zakażenie VZV)**

Półpaśc n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=425) 7 (1,6)							
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=358) 9 (2,5)							
przedłużenie badań <i>FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )								
FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 100 (2,9)								
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

Nowotwory obserwowano u niewielkiego odsetka chorych, a ich częstość nie zwiększała się znacząco podczas kolejnych lat terapii fingolimodem. Analizie poddano częstość pojawiania się czerniaka złośliwego, nabłonkowego raka jajnika, raka płaskonabłonkowego skóry oraz raka podstawnokomórkowego skóry.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższych tabelach.

**Tabela 129.**  
**Częstość występowania czerniaka złośliwego**

Czerniak złośliwy n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )								
	FIN 0,5 mg (N=425) 0 (0,0)								
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )								
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 8 (0,2)								
badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )									
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 3 (1,1)									
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84		

**GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna**

**Tabela 130.**  
**Częstość występowania nabłonkowego raka jajnika**

Nabłonkowy rak jajnika n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=425) 0 (0,0)							
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> , <i>Saida 2012</i> i <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 1 (0,03)							
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

**Tabela 131.**  
**Częstość występowania raka płaskonabłonkowego skóry**

Rak płaskonabłonkowy skóry n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=425) 0 (0,0)							
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> , <i>Saida 2012</i> i <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 2 (<0,1)							
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )							
	FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 4 (1,4)							
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								



**Tabela 132.**  
**Częstość występowania raka podstawnokomórkowego skóry**

Rak płaskonabłonkowy skóry n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=425) 4 (0,9)							
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> , <i>Saida 2012</i> i <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 49 (1,4)							
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )							
	FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 3 (1,1)							
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

Obrzęk płamki żółtej odnotowywano u znikomego odsetka chorych lub nie stwierdzano go wcale. Nie można więc wnioskować o tym, by fingolimod w długoletniej terapii nasilał występowanie tego zdarzenia.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

**Tabela 133.**  
**Częstość występowania obrzęku płamki żółtej**

Obrzęk płamki żółtej n (%)	<b>badanie FREEDOMS (publikacja Kappos 2014)</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=423)</b> 0 (0,0)								
	<b>badanie FREEDOMS II (publikacja Calabresi 2014)</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=358)</b> 3 (0,8)								
	<b>przedłużenie badania TRANSFORMS (publikacja Cohen 2016)*</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=356)</b> 0 (0,0)								
	<b>przedłużenie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2015)</b>								
	<b>FIN 0,5 mg (N=331)</b> 1 (0,3)								
	<b>przedłużenie badań FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS (publikacja Kappos 2014)</b>								
	<b>FIN 0,5/1,25 mg -&gt; FIN 0,5 mg (N=3322)</b> 28 (0,8)								
<b>OBS [mies.]</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>42</b>	<b>48</b>	<b>60</b>	<b>72</b>	<b>&gt;84</b>	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w publikacji podano dane dla okresu obserwacji od 13. do 48. miesiąca, przez pierwsze 12 miesięcy chorzy także przyjmowali FIN; dla większej przejrzystości analizy wyniki w tabeli przedstawiono z przesunięciem o 12 miesięcy

Długoletnia analiza częstości występowania limfopenii u chorych stosujących fingolimod może sugerować, że terapia ta powoduje zmniejszanie liczby limfocytów we krwi obwodowej. Podobnie przedstawia się analiza częstości występowania leukopenii - stosowanie fingolimodu może nasilać częstość występowania tego zdarzenia. Należy jednak zauważyć, że odsetek chorych, u których stwierdzana jest limfopenia czy leukopenia nie jest znaczny, nawet po ponad 84 miesiącach leczenia z wykorzystaniem fingolimodu.

Poniżej w tabelach znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 134.**  
**Częstość występowania limfopenii**

Limfopenia n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i> )								
	FIN 0,5 mg (N=425) 15 (3,5)								
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i> )								
	FIN 0,5 mg (N=358) 27 (7,5)								
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i> )*								
	FIN 0,5 mg (N=356) 78 (21,9)								
	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2015</i> )								
	FIN 0,5 mg (N=331) 52 (15,7)								
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )								
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 469 (13,7)								
badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )									
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 49 (17,4)									
OBS [mies.]	12	24	36	42	48	60	72	>84	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w publikacji podano dane dla okresu obserwacji od 13. do 48. miesiąca, przez pierwsze 12 miesięcy chorzy także przyjmowali FIN; dla większej przejrzystości analizy wyniki w tabeli przedstawiono z przesunięciem o 12 miesięcy

**Tabela 135.**  
**Częstość występowania leukopenii**

Leukopenia n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=425) 12 (2,8)							
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )							
	FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 36 (12,8)							
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

Długoletnie stosowanie fingolimodu może mieć wpływ na pogorszenie wyników badań laboratoryjnych, takich jak wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Jednak podczas analizy jednego z enzymów (ALAT) nie zaobserwowano już tak wyraźnego trendu.

Poniżej przedstawiono w tabelach szczegółowe dane.

**Tabela 136.**  
**Częstość występowania wzrostu aktywności enzymów wątrobowych**

Wzrost aktywności enzymów wątrobowych n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>EMA 2011</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=425) 14 (3,3)							
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=358) 10 (2,8)							
	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2015</i> )							
	FIN 0,5 mg (N=331) 24 (7,3)							
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )							
	FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 104 (37,0)							
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

**Tabela 137.**  
**Częstość występowania wzrostu aktywności ALAT**

Wzrost aktywności ALAT n (%)	<b>badanie FREEDOMS (publikacja Kappos 2014)</b>							
	<b>FIN 0,5 mg (N=425)</b> 43 (10,1)							
	<b>badanie FREEDOMS II (publikacja Calabresi 2014)</b>							
	<b>FIN 0,5 mg (N=358)</b> 29 (8,1)							
	<b>przedłużenie badania FREEDOMS (publikacja Kappos 2015)</b>							
	<b>FIN 0,5 mg (N=331)</b> 11 (3,3)							
	<b>przedłużenie badań FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS (publikacja Kappos 2014)</b>							
	<b>FIN 0,5/1,25 mg -&gt; FIN 0,5 mg (N=3416)</b> 340 (10,0)							
	<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)</b>							
	<b>FIN 5,0/1,25 mg/PLC -&gt; FIN 0,5 mg (N=281)</b> 45 (16,0)							
<b>OBS [mies.]</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>48</b>	<b>60</b>	<b>72</b>	<b>&gt;84</b>	
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

Analiza częstości występowania nadciśnienia wskazuje na potencjalnie nasilające się ryzyko wystąpienia tego zdarzenia podczas wielu lat terapii fingolimodem. Trzeba jednak podkreślić, że nawet po ponad 84 miesiącach stosowania opiniowanej technologii medycznej obserwowany odsetek chorych z tym zdarzeniem nie jest znaczny (ok. 15%).

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane.

**Tabela 138.**  
**Częstość występowania nadciśnienia**

Nadciśnienie n (%)	<b>badanie FREEDOMS (publikacja Kappos 2010)</b>							
	<b>FIN 0,5 mg (N=425)</b> 26 (6,1)							
	<b>badanie FREEDOMS II (publikacja Calabresi 2014)</b>							
	<b>FIN 0,5 mg (N=358)</b> 32 (8,9)							
	<b>przedłużenie badań FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS (publikacja Kappos 2014)</b>							
	<b>FIN 0,5/1,25 mg -&gt; FIN 0,5 mg (N=3416)</b> 345 (10,1)							
OBS [mies.]	<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)</b>							
	<b>FIN 5,0/1,25 mg/PLC -&gt; FIN 0,5 mg (N=281)</b> 43 (15,3)							
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

---

## 3.14. Wyniki analizy bezpieczeństwa – populacja RES RRMS

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego opublikowanych badań klinicznych, nie odnaleziono danych dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa dla populacji RES RRMS. Dlatego też przeprowadzono analizę bezpieczeństwa na szerszej grupie chorych – uprzednio nieleczonych chorych w populacji ogólnej RRMS (I linia leczenia). Dostępne wyniki badań umożliwiły przedstawienie porównania FIN względem IFN beta-1a i.m. (badanie *TRANSFORMS*) oraz względem PLC (badanie *FREEDOMS*). Analizowany okres obserwacji wynosił 12 miesięcy dla porównania względem IFN beta-1a i.m. oraz 24 miesiące dla porównania względem PLC.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono ocenę profilu bezpieczeństwa względem IFN beta-1a i.m. oraz BSC w populacji RRMS uprzednio nieleczonych (I linia leczenia).

### 3.14.1. FIN vs IFN beta-1a i.m. w populacji RRMS – I linia leczenia

Poniżej przedstawiono wyniki oceny profilu bezpieczeństwa na podstawie badania *TRANSFORMS* (publikacja *Khatri 2014*) w odniesieniu do oceny występowania zdarzeń niepożądanych w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

#### 3.14.1.1. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości chorych, tj. 83,6% w grupie FIN oraz u 94,0% w grupie IFN beta-1a i.m. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

---

**Tabela 139.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>TRANSFORMS (Khatri 2014)</i>	12 m-cy	Zdarzenia niepożądane ogółem	153 (83,6)	183	172 (94,0)	183	0,33 (0,16; 0,67)	-0,10 (-0,17; -0,04)	10 (6; 25)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3.14.1.1.1 Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

W badaniu *TRANSFORMS* nie wykazano istotnych różnic między grupami w ocenie częstości występowania znamion melanocytowych.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 140.**  
**Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>TRANSFORMS (Khatri 2014)</i>	12 m-cy	Znamię melanocytowe	13 (7,1)	183	8 (4,4)	183	1,67 (0,68; 4,14)	0,03 (-0,02; 0,07)	NIE	
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3.14.1.1.2 Zaburzenia układu nerwowego

Zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego występowały ze zbliżoną częstością w grupie FIN oraz w grupie IFN beta-1a i.m. w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Ból głowy raportowano u ponad 20% chorych w obu grupach.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.



**Tabela 141.**  
**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Ból głowy	39 (21,3)	183	40 (21,9)	183	0,97 (0,59; 1,59)	-0,01 (-0,09; 0,08)	NIE
		Zawroty głowy (ang. dizziness)	7 (3,8)	183	6 (3,3)	183	1,17 (0,39; 3,56)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.14.1.1.3 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia u chorych otrzymujących FIN względem chorych otrzymujących IFN beta-1a i.m. przez okres 12 miesięcy. Najczęściej raportowanym zdarzeniem z tej grupy było zapalenie nosogardzieli stwierdzone u około 20% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 142.**  
**Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Zapalenie nosogardzieli	36 (19,7)	183	37 (20,2)	183	0,97 (0,58; 1,61)	-0,01 (-0,09; 0,08)	NIE
		Grypa	15 (8,2)	183	17 (9,3)	183	0,87 (0,42; 1,80)	-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	16 (8,7)	183	8 (4,4)	183	2,10 (0,87; 5,03)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
		Kaszel	9 (4,9)	183	4 (2,2)	183	2,31 (0,70; 7,66)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.14.1.1.4 Zaburzenia żołądka i jelit

Zdarzenia takie jak biegunka oraz nudności występowały z niewielką, porównywalną częstością u chorych zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej (<10%).

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

**Tabela 143.**  
**Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Biegunka	13 (7,1)	183	5 (2,7)	183	2,72 (0,95; 7,80)	0,04 (-0,0004; 0,09)	NIE
		Nudności	11 (6,0)	183	9 (4,9)	183	1,24 (0,50; 3,06)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.14.1.1.5 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Zdarzenia z grupy zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej raportowano u niewielkiego odsetka chorych w grupach FIN oraz IFN beta-1a i.m. ( $\leq 10\%$ ). Przy czym ból mięśni występował istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (3,8% vs 10,4%).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 144.**  
**Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Ból mięśni	7 (3,8)	183	19 (10,4)	183	0,34 (0,14; 0,84)	-0,07 (-0,12; -0,01)	15 (9; 100)	TA K
		Ból pleców	5 (2,7)	183	9 (4,9)	183	0,54 (0,18; 1,65)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
		Ból kończyn	8 (4,4)	183	17 (9,3)	183	0,45 (0,19; 1,06)	-0,05 (-0,10; 0,002)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3.14.1.1.6 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W ocenie zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania stwierdzono znamienne statystycznie różnice między grupami w odniesieniu do występowania objawów grypopodobnych oraz gorączki. W grupie FIN zdarzenia te występowały u mniej niż 5%

chorych, natomiast w grupie IFN beta-1a i.m., odpowiednio u 45,4% oraz 21,9% osób. Co świadczy o tym, że FIN jest terapią bezpieczniejszą w tym zakresie. Zmęczenie raportowano u identycznego odsetka chorych w obu grupach.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 145.**  
**Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Objawy grypopodobne	9 (4,9)	183	83 (45,4)	183	0,06 (0,03; 0,13)	-0,40 (-0,48; -0,33)	3 (3; 4)	TA K
		Gorączka	6 (3,3)	183	40 (21,9)	183	0,12 (0,05; 0,29)	-0,19 (-0,25; -0,12)	6 (4; 9)	TA K
		Zmęczenie	18 (9,8)	183	18 (9,8)	183	1,00 (0,50; 1,99)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

### 3.14.1.1.7 Badania diagnostyczne

Wzrost aktywności ALAT obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie FIN w porównaniu z grupą kontrolną. Niemniej jednak w obu grupach odsetek był stosunkowo niewielki (9,3% vs 2,2%).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 146.**  
**Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Wzrost aktywności ALAT	17 (9,3)	183	4 (2,2)	183	4,58 (1,51; 13,90)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TA K
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

### 3.14.2. FIN vs BSC w populacji RRMS – I linia leczenia

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania *FREEDOMS* (publikacja *Kremenutzky 2014*) w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych ocenianych w 24-miesięcznym okresie obserwacji:

- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

#### 3.14.2.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych, przy czym częściej raportowano je w grupie PLC niż w grupie FIN (12,9% vs 9,0%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 147.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> ( <i>Kremenutzky 2014</i> )	24 mies.	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
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

#### 3.14.2.2. Zdarzenia niepożądane

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.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 148.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> ( <i>Kremenutzky 2014</i> )	24 mies.	Zdarzenia niepożądane ogółem	228 (93,4)	244	228 (91,6)	249	1,31 (0,67; 2,58)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.14.2.2.1 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Wśród kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, raportowano zapalenie oskrzeli u niewielkiego odsetka chorych w obu ocenianych grupach.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 149.**  
**Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (Kremenutzky 2014)	24 mies.	Zapalenie oskrzeli	19 (7,8)	244	11 (4,4)	249	1,83 (0,85; 3,92)	0,03 (-0,01; 0,08)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.14.2.2.2 Zaburzenia psychiczne

Zaburzenia psychiczne, tj. Depresja, bezsenność, zaburzenia snu, występowały w zbliżonych odsetkach w obu grupach z częstością występowania nie przekraczającą 10%.

Szczegółowe obliczenia zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 150.**  
**Częstość występowania zaburzeń psychicznych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS</i> (Kremenutzky 2014)	24 mies.	Depresja	19 (7,8)	244	16 (6,4)	249	1,23 (0,62; 2,45)	0,01 (-0,03; 0,06)	NIE
		Bezsennność	7 (2,9)	244	9 (3,6)	249	0,79 (0,29; 2,15)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
		Zaburzenia snu	5 (2,0)	244	3 (1,2)	249	1,72 (0,41; 7,26)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.14.2.2.3 Zaburzenia układu nerwowego

Jednym z częściej raportowanych zaburzeń był występujący u około 20% chorych ból głowy. Przy czym częstość występowania tego zdarzenia była podobna w obu grupach.

Pozostałe zaburzenia układu nerwowego występowały sporadycznie, u maksymalnie 5% chorych w grupie. Jedyną różnicę istotną statystycznie między grupami odnotowano w

przypadku występowania migreny, która w grupie FIN dotyczyła 3,7%, a w grupie PLC 0,8% chorych.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 151.**  
**Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
FREEDOMS (Kremenchutsky 2014)	24 mies.	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. dizziness)	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
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

#### 3.14.2.2.4 Zaburzenia serca

W grupie zaburzeń serca częstość występowania duszności nie była wysoka (3-6%), a różnice dla grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 152.**  
**Częstość występowania zaburzeń serca**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
FREEDOMS (Kremenchutsky 2014)	24 mies.	Duszność	15 (6,1)	244	8 (3,2)	249	1,97 (0,82; 4,74)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

#### 3.14.2.2.5 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nie raportowano istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia. Zdarzeniami, które raportowano z wyższą

częstością w obu grupach były: zapalenie nosogardzieli (około 26%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (około 18-19%) oraz grypa (około 9-14%).

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe obliczenia.

**Tabela 153.**

**Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
FREEDOMS (Kremenchutsky 2014)	24 mies.	Zapalenie nosogardzieli	64 (26,2)	244	66 (26,5)	249	0,99 (0,66; 1,47)	-0,003 (-0,08; 0,08)	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)	NIE
		Grypa	34 (13,9)	244	22 (8,8)	249	1,67 (0,95; 2,95)	0,05 (-0,005; 0,11)	NIE
		Kaszel	22 (9,0)	244	20 (8,0)	249	1,13 (0,60; 2,14)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
		Zapalenie zatok	17 (7,0)	244	12 (4,8)	249	1,48 (0,69; 3,17)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

**3.14.2.2.6 Zaburzenia żołądka i jelit**

Spośród zaburzeń żołądka i jelit, stwierdzono znamienne statystycznie częstsze występowanie biegunki w grupie FIN w porównaniu z PLC. W odniesieniu do pozostałych raportowanych zdarzeń nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Ponadto, wszystkie zidentyfikowane zdarzenia występowały u mniejszego odsetka chorych niż 10% (wyjątek stanowiła biegunka w grupie FIN – 11%).

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

**Tabela 154.**

**Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
FREEDOMS (Kremenchutsky 2014)	24 mies.	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

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		<b>Ból jamy ustnej i gardła</b>	19 (7,8)	244	19 (7,6)	249	1,02 (0,53; 1,98)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
		<b>Nudności</b>	16 (6,6)	244	20 (8,0)	249	0,80 (0,41; 1,59)	-0,01 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
		<b>Ból nadbrzuszka</b>	10 (4,1)	244	7 (2,8)	249	1,48 (0,55; 3,95)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		<b>Ból brzucha</b>	9 (3,7)	244	8 (3,2)	249	1,15 (0,44; 3,04)	0,00 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3.14.2.2.7 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka występowała u zbliżonego odsetka chorych (około 2,5%) w grupie FIN i w grupie PLC (wykazano brak istotnych różnic między grupami).

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

**Tabela 155.**

#### Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (Kremenchutsky 2014)</i>	<b>24 mies.</b>	<b>Wysypka</b>	6 (2,5)	244	7 (2,8)	249	0,87 (0,29; 2,63)	-0,004 (-0,03; 0,02)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.14.2.2.8 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Istotnie statystycznie częściej w grupie badanej raportowano u chorych ból pleców (13,1% vs 6,8% w grupie PLC). Częstość występowania bólu kończyn i stawów była zbliżona w obu grupach i oscylowała w granicach 5-6%.

W tabeli poniższej zamieszczono szczegółowe dane.



**Tabela 156.**

**Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
FREEDOMS (Kremenutzky 2014)	24 mies.	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)	TA K
		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
		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
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

**3.14.2.2.9 Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami w ocenie zaburzeń nerek i dróg moczowych u chorych (zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego oraz parcie na mocz). Zdarzenia te występowały u niewielkiego odsetka chorych zarówno w grupie FIN, jak i w grupie PLC.

W tabeli poniższej zamieszczono szczegółowe dane.

**Tabela 157.**

**Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
FREEDOMS (Kremenutzky 2014)	24 mies.	Zakażenie dróg moczowych	19 (7,8)	244	28 (11,2)	249	0,67 (0,36; 1,23)	-0,03 (-0,09; 0,02)	NIE	
		Zapalenie pęcherza moczowego	4 (1,6)	244	8 (3,2)	249	0,50 (0,15; 1,69)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE	
		Parcie na mocz	1 (0,4)	244	4 (1,6)	249	0,25 (0,03; 2,27)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE	
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

**3.14.2.2.10 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Zmęczenie raportowano u około 10% chorych w obu analizowanych grupach. Nie wykazano istotności statystycznej między grupami.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 158.**

**Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (Kremenchutzky 2014)</i>	24 mies.	Zmęczenie	25 (10,2)	244	23 (9,2)	249	1,12 (0,62; 2,04)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

**3.14.2.2.11 Badania diagnostyczne**

Istotnie statystycznie różnice w ocenie zaburzeń wyników badań diagnostycznych niekorzystne dla grupy FIN względem PLC zaobserwowano w przypadku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych: ALAT (11,1% vs 4,0%) oraz GGT (4,5% vs 1,2%). Niemniej jednak należy zauważyć że częstość występowania powyższych zaburzeń dla FIN była stosunkowo niewielka.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 159.**

**Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS (Kremenchutzky 2014)</i>	24 mies.	Wzrost aktywności ALAT	27 (11,1)	244	10 (4,0)	249	2,97 (1,41; 6,29)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TA K
		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)	TA K
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

**3.14.2.2.12 Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach**

Upadek jako zdarzenie niepożądane raportowano jedynie u 1-2% chorych. Niska częstość występowania tego zdarzenia w obu grupach nie pozwoliła na wskazanie istotnej różnicy między grupami.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 160.**

**Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>FREEDOMS (Kremenchtzky 2014)</i>	24 mies.	Upadek	3 (1,2)	244	5 (2,0)	249	0,61 (0,14; 2,57)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

## 3.15. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

### 3.15.1. Populacja SOT RRMS

#### FIN vs BSC

W ramach analizy bezpieczeństwa 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 co najmniej 10% chorych w grupie FIN i około 13% w grupie PLC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie zarówno w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i w przypadku większości poszczególnych ciężkich zdarzeń. Jedynie w przypadku raka podstawnokomórkowego skóry odnotowano istotnie statystycznie częstsze występowanie wśród chorych otrzymujących FIN (2,8% vs 0,6%). Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych chorych, przy czym najczęściej w grupie FIN występował ciężki nowotwór złośliwy (3,6%).

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach (>90% chorych). Przy czym większość tych zaburzeń stanowiły zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia i należy podkreślić, że różnica między grupami jest istotna statystycznie – zdecydowanie więcej zdarzeń o łagodnym i umiarkowanym nasileniu wystąpiło w grupie FIN. Istotnie statystycznie różnice między grupami na niekorzyść FIN odnotowano w przypadku zakażenia dolnych dróg oddechowych i płuc (jedynie w badaniu *FREEDOMS*), zapalenia oskrzeli (jedynie w badaniu *FREEDOMS*), zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem, limfopenii, leukopenii, nadciśnienia (jedynie badanie *FREEDOMS II*), biegunki (jedynie badanie *FREEDOMS*), bólu pleców (jedynie badanie *FREEDOMS*), bólu kończyn (jedynie badanie *FREEDOMS II*), występowania ciśnienia rozkurczowego  $\geq 100$  mm Hg, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby, wzrostu aktywności ALAT

---

ogółem oraz  $\geq 3 \times \text{GGN}$ , 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.

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 jest korzystny.

#### **FIN 24 mies. vs FIN >24 mies.**

Zestawienie danych pochodzących z badań dla fingolimodu przeprowadzonych w 24-miesięcznym okresie obserwacji z badaniami długookresowymi umożliwiło ocenę, czy długoletnie stosowanie opiniowanej technologii medycznej nasila częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

W większości analizowanych zdarzeń wykazano, że długotrwała terapia fingolimodem nie powoduje pogorszenia profilu bezpieczeństwa, przede wszystkim nie odnotowano znaczącego zwiększenia częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem. Podczas analizy zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaobserwowano, że fingolimod przy długoletnim leczeniu może powodować wzrost częstości występowania limfopenii, leukopenii, wzrostu aktywności enzymów wątrobowych i nadciśnienia. Pomimo wzrostu częstości, odsetki chorych z tymi zdarzeniami pozostają niewielkie.

Na podstawie wyników niniejszej analizy należy uznać, że w długotrwałym stosowaniu profil bezpieczeństwa fingolimodu pozostaje niezmiennie korzystny.

---

---

### 3.15.2. Populacja RES RRMS

#### I linia leczenia w populacji RRMS

##### FIN vs IFN beta-1a i.m.

W obu grupach zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 12 miesięcy trwania okresu obserwacji wystąpiły u większości chorych, natomiast istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej IFN beta-1a i.m. (94,0%) niż w grupie otrzymującej FIN (83,6%). Istotne różnice na korzyść FIN względem IFN beta-1a odnotowano również w ocenie objawów grypopodobnych (4,9% vs 45,4%), gorączki (3,3% vs 21,9%) oraz bólu mięśni (3,8% vs 10,4%). Jedynie w przypadku wzrostu aktywności ALAT występowanie tego zdarzenia było istotnie statystycznie częstsze w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (9,3% vs 2,2%). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami o zbliżonej częstotliwości w obu grupach był ból głowy oraz zapalenie nosogardzieli (około 20% chorych).

##### FIN vs BSC

W czasie 24-miesięcznego okresu obserwacji 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 również nie była istotna statystycznie (93,4% vs 91,6%). 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. Istotnie statystycznie różnice między grupami na niekorzyść FIN odnotowano jedynie w przypadku migreny, biegunki, bólu pleców, wzrostu aktywności ALAT oraz wzrostu aktywności GGT.

Na podstawie powyższych wyników profil bezpieczeństwa fingolimodu uznano za korzystny, a w porównaniu z IFN beta nawet jako bardziej korzystny.

---

### 3.16. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Dokument PSUR został przygotowany dla substancji czynnej fingolimod. Analiza

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

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

---

[Redacted text block]

### 3.17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa fingolimodu została przeprowadzona na podstawie 15 dokumentów dotyczących fingolimodu:

- ⊕ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya®;*
- ⊕ *FDA 2016;*
- ⊕ *URPLW MiPB 2015a;*
- ⊕ *URPLW MiPB 2015b;*
- ⊕ *URPLW MiPB 2013;*
- ⊕ *URPLW MiPB 2012a;*

---

<sup>54</sup> ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa



- ⊗ URPLW MiPB 2012b;
- ⊗ URPLW MiPB 2012c;
- ⊗ PRAC 2015a;
- ⊗ PRAC 2015b;
- ⊗ PRAC 2015c;
- ⊗ PRAC 2013a;
- ⊗ PRAC 2013b;
- ⊗ PRAC 2012;
- ⊗ dane z ADRReports.

### 3.17.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

#### 3.17.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

##### 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 EKG<sup>55</sup> 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 codziennym 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  $\geq 500$  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).

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

---

<sup>55</sup> elektrokardiogram

---

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 rozpoczynania 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 płamki. Zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Gilenya®, jeśli u chorego wystąpi obrzęk płamki. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia fingolimodem po ustąpieniu obrzęku płamki, 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 żółtaczka 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 (FEV<sub>1</sub>, ang. *forced expiratory volume*) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku 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 niedokrwienego 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.

### **Rak podstawnokomórkowy**

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Gilenya® zgłaszano występowanie przypadków raka podstawnokomórkowego. Dlatego też zaleca się czujną obserwację pod kątem zmian

---

---

skórnych oraz dokonanie medycznej oceny skóry w chwili rozpoczynania leczenia, po upływie co najmniej roku, a następnie przynajmniej raz w roku, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną. W razie stwierdzenia podejrzanych zmian, chorego należy skierować do lekarza dermatologa.

### **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.

#### **3.17.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

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*.

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 161.**

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

	Fingolimod	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa, zapalenie zatok	Bardzo często
	Zakażenia herpeswirusami, zapalenie oskrzeli, łupież pstry	Często
	Zapalenie płuc	Niezbyt często
	Zakażenia kryptokokowi, PML**	Częstość nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak podstawno komórkowy	Często
	Chłoniak	Rzadko***
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia, leukopenia	Często
	Obrzęki obwodowe	Częstość nieznana***
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy po rozpoczęciu leczenia	Częstość nieznana***
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Często
	Obniżenie nastroju	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy, migrena	Częste
	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	Rzadko*
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	Często
	Obrzęk płamki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy	Często
	Inwersja załamka T	Bardzo rzadko***
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często
	Duszność	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Niezbyt często***
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk, łysienie, świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często
Badania diagnostyczne	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, GGT, AspAT)	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	Często

Fingolimod	
Działania niepożądane	Częstość występowania
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

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

\*\*\*działania niepożądane leku pochodzące z doniesień spontanicznych i piśmiennictwa

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gilenya®* [81]

### 3.17.1.3. Opis poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych

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 płamki

W badaniach klinicznych w MS obrzęk płamki 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 płamki był bezobjawowy i został rozpoznany podczas rutynowego badania okulistycznego. Obrzęk płamki na ogół ulegał poprawie lub ustępował samoistnie po przerwaniu leczenia fingolimodem. Nie oceniano ryzyka rzutu po wznowieniu leczenia.

Częstość występowania obrzęku płamki 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 płamki, 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.

### **Cięśnienie 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 rozсіяnego zapalenia mózgu i rdzenia.

## Zaburzenia naczyniowe

U chorych leczonych FIN w większych dawkach (1,25 mg), obserwowano rzadkie przypadki zarostowej choroby tętnic obwodowych.

## Układ oddechowy

Podczas leczenia fingolimodem, począwszy od 1. miesiąca obserwowano nieznaczne, zależne od dawki zmniejszenie FEV<sub>1</sub> i DLCO, które następnie ulegały stabilizacji. W 24. miesiącu, procentowe zmniejszenie przewidywanej FEV<sub>1</sub> 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 hemofagocytarny

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.

---



### **3.17.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA**

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.

## **PML**

Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu obserwowano u chorych przypadki PML. Występowały również u chorych nie poddanych wcześniejszej ekspozycji na natalizumab oraz nie przyjmujących równocześnie terapii immunosupresyjnej/immunomodulującej. Chorzy ci otrzymywali FIN przez co najmniej 2 lata, jednakże nie stwierdzono zależności wystąpienia PML z długością leczenia. W momencie rozpoznania pierwszych objawów sugerujących PML należy przerwać podawanie FIN oraz przeprowadzić odpowiednią diagnostykę.

---

---

## Obrzęk płamki

Fingolimod zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku płamki. 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 płamki (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 płamki ustąpił samoistnie lub po podaniu leczenia po przerwaniu stosowania leku badanego. W części przypadku występowała szcążkowa utrata widzenia utrzymująca się mimo ustąpienia obrzęku płamki. Decyzję odnośnie kontynuacji leczenia u chorych, u których wystąpił obrzęk płamki, 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 płamki 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 niedokrwienego 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 FEV<sub>1</sub> i DLCO. Zmiany te obserwowano, poczynając od 1. miesiąca leczenia. Po 24 miesiącach zmniejszenie względem wartości początkowych FEV<sub>1</sub> 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

---

---

FEV<sub>1</sub> 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.

### **Rak podstawnocomórkowy**

Występowanie przypadków raka podstawnocomórkowego skóry jest skorelowane z przyjmowaniem fingolimodu przez chorych. W 2-letnim badaniu klinicznym z grupą kontrolną PLC, częstość występowania raka podstawnocomórkowego skóry wynosiła 2% w grupie FIN 0,5 mg oraz 1% w grupie PLC. W związku z powyższym należy ściśle monitorować stan skóry u chorych przyjmujących fingolimod.

### **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.

### **Reakcje nadwrażliwości**

Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu raportowano następujące reakcje nadwrażliwości: wysypkę, pokrzywkę oraz obrzęk naczynioruchowy. Przeciwwskazaniami do stosowania FIN jest występowanie reakcji nadwrażliwości w wywiadzie.

### **Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

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 (15%), biegunka, nudności (13%), kaszel (12%), grypa wywołana infekcją wirusową, zapalenie zatok, ból brzucha (11%) oraz ból pleców, ból kończyn (10%). W grupie placebo jedynie ból głowy (24%), nudności (12%), biegunka oraz ból brzucha (10%) występowały u co najmniej 10% chorych. Jedynymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były zwiększenie stężenia aminotransferaz w surowicy występujące u 4,7% chorych stosujących FIN oraz rak podstawnocomórkowy (1% w grupie FIN). Przed wprowadzeniem leku do obrotu raportowano przypadki zaburzeń naczyniowych i chłoniaka, jednak ich związek ze stosowaniem fingolimodu nie został udowodniony.

---

### **3.17.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez URPLWMIpB**

#### ***URPLWMIpB 2015a i URPLWMIpB 2015b***

W dokumentach z 2015 roku zwracano uwagę na ryzyko związane z działaniem fingolimodu na układ immunologiczny. Informacje zawierały zalecenia odnoszące się do działań niepożądanych, tj. rak podstawnokomórkowy, PML oraz inne zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, a także konieczności kontynuacji przeprowadzania pełnego badania krwi u chorych. Ponadto, zawarto informację o pierwszym zgłoszonym przypadku wystąpienia PML u chorego na MS, u którego nie stosowano uprzednio natalizumabu. Chory był wcześniej leczony interferonem beta. Podejrzanie 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.

Powyższe informacje zostały wprowadzone do aktualnego ChPL Gilenya®.

#### ***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 2012a, URPLWMIpB 2012b i URPLWMIpB 2012c**

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-godzinnego okresu obserwacji wystąpi nowo rozpoznany blok serca III stopnia lub na zakończenie okresu monitorowania odnotowano rytm serca poniżej 45 uderzeń na minutę, wydłużenie odstępu QTc  $\geq 500$  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.

### **3.17.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC**

W dokumentach PRAC z 2015 roku zwracano uwagę na przypadek PML u chorego otrzymującego FIN, który nie był poddany uprzednio leczeniu natalizumabem. Wspomniano także o przypadku kryptokokowego zapalenia mózgu. W dokumentach z 2012 oraz 2013 roku



opisywano również ryzyko występowania zespołu hemofagocytarnego u chorych. W kolejnym dokumencie z 2013 roku opisano ryzyko aborcji spontanicznej oraz przypadki pustego jaja płodowego.

Wszystkie powyższe informacje zostały uwzględnione w aktualnej ChPL Gilenya® oraz w ramach najnowszego PSUR.

### 3.17.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [82] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania FIN w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do grudnia 2016 r.

**Tabela 162.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych fingolimodem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 446	Półpasiec, zakażenia układu moczowego, zapalenie płuc
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	740	Rak podstawno-komórkowy, rak piersi, czerniak złośliwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	900	Limfopenia, leukopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	184	Nadwrażliwość, zespół zapalny w przebiegu powrotu prawidłowej odpowiedzi zapalnej, choroba układu immunologicznego
Zaburzenia endokrynologiczne	50	Nadczynność tarczycy, guzki tarczycy, niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	323	Utrata apetytu, odwodnienie, cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	1 023	Depresja, stany lękowe, splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	4 030	<b>Nawroty stwardnienia rozlanego, uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, ból głowy</b>

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zaburzenia w obrębie oka	1 623	Obrzęk plamki żółtej, zamazany obraz, pogorszenie wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika	179	Zawroty głowy, ból ucha, szumy uszne
Zaburzenia serca	1 624	Bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	603	Nadciśnienie, niedociśnienie, krwotok
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 025	Duszność, kaszel, ból jamy ustno-gardłowej
Zaburzenia żołądka i jelit	1 250	Nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	306	Choroba wątroby, zaburzenie czynności wątroby, uszkodzenie komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	814	Wysypka, świąd, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 111	Słabość mięśni, ból pleców, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	382	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, częstomocz, chromaturia
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	135	Samoistne poronienie, przedwczesny poród
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	173	Dysplazja nabłonka szyjki macicy, krwotok z pochwy, guzki w piersiach
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	43	Ślepota barw
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>3 006</b>	<b>Zmęczenie, zaburzenia chodu, osłabienie</b>
Badania diagnostyczne	<b>3 947</b>	<b>Zmniejszona liczba limfocytów, zmniejszona liczba białych krwinek, obniżone tętno</b>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 176	Upadki, przepisanie zbyt małej dawki, nieodpowiedni schemat dawkowania leków
Uwarunkowania społeczne	14	Trudności z wykonywaniem codziennych czynności, osoba leżąca, osoba poruszająca się na wózku
Procedury medyczne i chirurgiczne	11	Aborcja
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	6	Jakość produktu, właściwości fizyczne produktu, sposób używania urządzenia

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

---

### 3.18. Uzupelniająca analiza bezpieczeństwa FIN vs NAT w populacji RES RRMS

W populacji RES RRMS dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania DMT są ograniczone. W głównej części analizy przeprowadzono porównanie profilu bezpieczeństwa FIN względem komparatorów na szerszej grupie chorych – uprzednio nieleczonych chorych w populacji ogólnej RRMS (I linia leczenia). Dostępne wyniki badań umożliwiły przedstawienie porównania FIN względem IFN beta-1a i.m. (badanie *TRANSFORMS*) oraz względem BSC (badanie *FREEDOMS*). Na podstawie analizy opracowań wtórnych można założyć, że leki z grupy DMT stosowane zazwyczaj w I linii leczenia mają porównywalne działanie i pomimo tego, iż profil bezpieczeństwa jest specyficzny dla każdego z tych leków, nie odnotowano, by któraś z terapii była związana z wyraźnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (na podstawie *CADTH 2013* [32] i *Hadjigeorgiou 2013* [37]). Wykazane wyniki prawdopodobnie można więc odnieść do pozostałych komparatorów tj. PegIFN beta, fumaran dimetylu oraz octan glatirameru. Ze względu na liczne doniesienia literaturowe o ryzyku stosowania NAT, nie jest zasadne założenie, iż lek ten może mieć porównywalny profil bezpieczeństwa względem FIN.

Ze względu na brak możliwości porównania bezpieczeństwa FIN względem NAT, które cechowałyby się wysoką wiarygodnością, zdecydowano o przeprowadzeniu uzupełniającej analizy bezpieczeństwa tych leków. W tej części analizy nie wykonano kolejnego przeglądu systematycznego, natomiast uwzględniono wszystkie materiały, które mają wartość merytoryczną dla analizy.

Analizę bezpieczeństwa FIN względem NAT rozpoczęto od wykonania porównania pośredniego na podstawie randomizowanych badań klinicznych *FREEDOMS* [72] i *AFFIRM* [75]. Pomimo tego, iż metodyka badań sugeruje, iż są to dowody naukowe najwyższej jakości, porównanie to obarczone jest dużym ryzykiem błędu i wnioskowanie na podstawie tych wyników nie cechuje się wysoką wiarygodnością. Jak wspomniano powyżej, nie odnaleziono danych w tym zakresie dla populacji RES RRMS, dlatego do wykonania porównania pośredniego wykorzystano dane dla chorych w I linii leczenia (badanie *FREEDOMS*) oraz dane z badania *AFFIRM*, w którym około 90% chorych nie stosowało wcześniej leczenia przeciw MS. Należy też zauważyć, iż homogeniczność tych badań nie jest wysoka. Zidentyfikowano różnicowanie pod względem uczestnictwa chorych na RES RRMS (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). Różnice te mogą mieć znaczenie dla uzyskanych wyników. Ponadto, przedstawione w poniższej tabeli porównanie dotyczy 24-miesięcznego okresu obserwacji, a profil bezpieczeństwa stosowania DMT może zmienić się przy dłuższym stosowaniu, zwłaszcza w przypadku NAT.

Przy stosowaniu w warunkach eksperymentalnych w czasie 24 miesięcy terapie mają porównywalny profil bezpieczeństwa.

---

Tabela 163.

Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa w czasie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS* oraz *AFFIRM*

Punkt końcowy	<i>FREEDOMS (Kremenutzky 2014)</i>					<i>AFFIRM (Polman 2006)</i>					Wynik porównania pośredniego	
	FIN		PLC		OR/RD (95% CI)	NAT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie zdarzenie niepożądane</b>												
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	22 (9,0)	244	32 (12,9)	249	OR=0,67 (0,38; 1,19)	119 (19,0)	627	75 (24,0)	312	OR=0,74 (0,53; 1,03)	OR=0,91 (0,47; 1,75)	NIE
					RD=-0,04 (-0,09; 0,02)					RD=-0,05 (-0,11; 0,01)	RD=0,01 (-0,07; 0,09)	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>												
Zdarzenia niepożądane ogółem	228 (93,4)	244	228 (91,6)	249	OR=1,31 (0,67; 2,58)	596 (95,1)	627	300 (96,2)	312	OR=0,77 (0,39; 1,52)	OR=1,70 (0,65; 4,43)	NIE
					RD=0,02 (-0,03; 0,07)					RD=-0,01 (-0,04; 0,02)	RD=0,03 (-0,03; 0,09)	
Depresja	19 (7,8)	244	16 (6,4)	249	OR=1,23 (0,62; 2,45)	119 (19,0)	627	50 (16,0)	312	OR=1,23 (0,85; 1,76)	OR=1,00 (0,46; 2,18)	NIE
					RD=0,01 (-0,03; 0,06)					RD=0,03 (-0,02; 0,08)	RD=-0,02 (-0,09; 0,05)	
Ból głowy	57 (23,4)	244	46 (18,5)	249	OR=1,35 (0,87; 2,08)	238 (38,0)	627	103 (33,0)	312	OR=1,24 (0,93; 1,65)	OR=1,09 (0,65; 1,83)	NIE
					RD=0,05 (-0,02; 0,12)					RD=0,05 (-0,02; 0,11)	RD=0,00 (-0,1; 0,1)	
Wysypka	6 (2,5)	244	7 (2,8)	249	OR=0,87 (0,29; 2,63)	69 (11,0)	627	28 (9,0)	312	OR=1,25 (0,79; 1,99)	OR=0,70 (0,21; 2,30)	NIE
					RD=-0,004 (-0,03; 0,02)					RD=0,02 (-0,02; 0,06)	RD=-0,02 (-0,06; 0,03)	

Punkt końcowy	FREEDOMS (Kremenichutzky 2014)					AFFIRM (Polman 2006)					Wynik porównania pośredniego	
	FIN		PLC		OR/RD (95% CI)	NAT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenie dróg moczowych	19 (7,8)	244	28 (11,2)	249	OR=0,67 (0,36; 1,23)	125 (19,9)	627	53 (17,0)	312	OR=1,22 (0,85; 1,73)	OR=0,55 (0,27; 1,12)	NIE
					RD=-0,03 (-0,09; 0,02)					RD=0,03 (-0,02; 0,08)		
Zmęczenie	25 (10,2)	244	23 (9,2)	249	OR=1,12 (0,62; 2,04)	169 (27,0)	627	66 (21,2)	312	OR=1,38 (0,99; 1,90)	OR=0,81 (0,41; 1,60)	NIE
					RD=0,01 (-0,04; 0,06)					RD=0,06 (0,0009; 0,12)		
<b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>												

W związku z niską wiarygodnością przedstawionych wyżej wyników, przeprowadzono porównanie danych dotyczących specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania tych leków. Przeanalizowano także komunikaty wydawane przez agencje ds. leków.

Wyniki tej analizy jednoznacznie wskazują na wysokie ryzyko wiążące się ze stosowaniem NAT. Ostrzeżenia wydane dla FIN dotyczą niezagrażających życiu, przemijających lub odwracalnych zdarzeń niepożądanych, których kontrolowanie nie stanowi problemu, co więcej, zdarzenia te zgłaszano u nielicznych chorych poddanych leczeniu FIN. Natomiast w przypadku stosowania NAT, należy brać pod uwagę wysokie ryzyko wystąpienia poważnego, zagrażającego życiu powikłania jakim jest PML, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Nie bez znaczenia jest także fakt, że po zaprzestaniu terapii NAT u prawie wszystkich chorych z PML rozwija się zapalny zespół rekonstytucji immunologicznej, który może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegóły dotyczące odnalezionych informacji.

**Tabela 164**

**Zestawienie danych dotyczących uzupełniającej oceny bezpieczeństwa fingolimodu vs natalizumabu na podstawie komunikatów wydawanych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne**

	Fingolimod	Natalizumab
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania przedstawione w ChPL [81, 100]	<p><b>Bradyarytmia</b></p> <p>Istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca. Rozpoczęcie leczenia fingolimodem powoduje <u>przemijające</u> zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym ze <u>sporadycznymi przypadkami</u> przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego. Zaburzenia przewodzenia były przeważnie <u>przemijające</u> i <u>przebiegały bezobjawowo</u>.</p> <p><b>Zakażenia</b></p> <p>Główny efekt farmakodynamiczny produktu leczniczego Gilenya® polega na zależnym od dawki zmniejszeniu liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem <u>odwracalnego zatrzymania</u> limfocytów w tkankach limfatycznych. Działanie produktu leczniczego Gilenya® na układ</p>	<p><b>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)</b></p> <p>Stosowanie produktu Tysabri® wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywołanego przez wirusa JC (JCV), które <u>może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności</u>. JCV powoduje także neuronopatię komórek ziarnistych (GCN, ang. <i>granule cell neuronopathy</i>), którą zgłaszano u chorych leczonych produktem Tysabri®. Objawy JCV GCN są podobne do objawów PML (tj. zespół mózdkowy).</p> <p>Następujące czynniki ryzyka są związane z podwyższonym ryzykiem PML.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ obecność przeciwciał anti-JCV;</li> <li>⊗ czas trwania leczenia, szczególnie dłużej niż 2 lata;</li> <li>⊗ stosowanie leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Tysabri®.</li> </ul>

	Fingolimod	Natalizumab
	<p>immunologiczny może więc zwiększać ryzyko zakażeń.</p> <p>Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano <u>pojedyncze przypadki</u> kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego). W przypadku stwierdzenia kryptokokowego zapalenia opon mózgowych należy wstrzymać podawanie fingolimodu i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p><b>Obrzęk płamki</b></p> <p>Obrzęk płamki 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. Chorzy z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz chorzy na cukrzycę podlegają zwiększonemu ryzyku wystąpienia obrzęku płamki.</p> <p><b>Czynność wątroby</b></p> <p>U chorych na MS leczonych fingolimodem zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza ALAT, ale także GGT i AspAT. Aktywność transaminaz w surowicy wraca do normy w czasie około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem.</p> <p>W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczka i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i przerwać podawanie produktu leczniczego Gilenya®.</p> <p><b>Działania na układ oddechowy</b></p> <p>Podczas leczenia fingolimodem obserwowano <u>niewielkie</u>, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV<sub>1</sub>) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO).</p> <p><b>Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)</b></p> <p>Po zastosowaniu dawki 0,5 mg zgłaszano <u>rzadkie przypadki</u> PRES. Do zgłaszanych objawów należał silny ból głowy o nagłym początku, nudności, wymioty, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe. Objawy PRES są <u>zazwyczaj odwracalne</u>, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego. W przypadku podejrzenia PRES, leczenie fingolimodem należy przerwać.</p>	<p><u>U chorych z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV może nadal występować ryzyko PML z powodów takich jak nowa infekcja JCV, wahania poziomu przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania.</u> Dlatego zaleca się powtarzanie testu u tych pacjentów co 6 miesięcy. Ryzyko rozwoju PML jest niskie przy wskaźniku ≤0,9 i znacząco wzrasta dla wartości &gt;1,5 u chorych leczonych produktem Tysabri® przez dłużej niż 2 lata. Ponadto, u chorych leczonych w przeszłości lekami immunosupresyjnymi występuje większe ryzyko PML. <u>Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML</u> stwierdzonego na podstawie MRI i dodatniego wyniku badania na obecność JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym.</p> <p>Lekarz powinien być szczególnie wyczulony na objawy sugerujące PML lub JCV GCN, których chory może nie dostrzegać (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, objawy psychiatryczne lub zespół mózdkowy).</p> <p><u>Zgłaszano przypadki PML następującej po zaprzestaniu leczenia produktem Tysabri® u chorych, którzy w momencie przerwania leczenia nie wykazywali objawów sugerujących tę chorobę.</u></p> <p>Jeśli u chorego rozwinie się PML, podawanie produktu Tysabri® należy przerwać na stałe.</p> <p>Należy także zauważyć, że <u>u prawie wszystkich chorych z PML leczonych produktem Tysabri® po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju rozwija się IRIS (zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej)</u>. Uważa się, że zespół IRIS jest wynikiem przywrócenia czynności układu immunologicznego u chorych z PML, co <u>może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu</u>.</p> <p>Podczas stosowania produktu Tysabri® zgłaszano także inne <b>zakażenia oportunistyczne</b>.</p> <p>Produkt Tysabri® zwiększa ryzyko wystąpienia <b>zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanych wirusem opryszczki pospolitej i wirusem ospy wietrznej-półpałca</b>. Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano <u>ciężkie, zagrażające życiu i niekiedy śmiertelne przypadki</u>. W przypadku stwierdzenia zakażenia oportunistycznego, podawanie Tysabri® musi zostać przerwane na stałe.</p> <p>Podawanie produktu Tysabri® wiąże się z wystąpieniem <b>reakcji nadwrażliwości, w tym ciężkich reakcji systemowych</b>.</p>



	Fingolimod	Natalizumab
	<p><b>Rak podstawnokomórkowy</b></p> <p>U chorych otrzymujących produkt leczniczy Gilenya® zgłaszano występowanie przypadków raka podstawnokomórkowego.</p>	<p>Reakcje te występowały zwykle w trakcie infuzji lub do 1 godziny po jej zakończeniu. Leczenie produktem Tysabri® musi zostać przerwane na stałe u chorych, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości.</p> <p>Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano spontaniczne <b>ciężkie działania niepożądane dotyczące uszkodzenia wątroby</b>. Uszkodzenia te mogą wystąpić w każdym momencie leczenia, nawet po przyjęciu pierwszej dawki. W przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby, należy zaprzestać podawania produktu Tysabri®.</p>
Komunikaty agencji ds. leków	<p>FDA [83] sugeruje, że stosowanie fingolimodu <u>może być związane</u> z ryzykiem wystąpienia <b>zaburzeń serca</b>: bradyarytmii i bloku przedsionkowo-komorowego, przejściowego wydłużenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (zwykle przejściowego i bezobjawowego).</p> <p>FDA wskazuje także, że produkt leczniczy Gilenya® wywołuje <u>odwracalne</u> zatrzymywanie limfocytów w tkankach limfatycznych, co zwiększa ryzyko wystąpienia <b>zakażenia</b> (również ciężkiego). <u>Nie zgłaszano przypadków zgonów</u> związanych z zakażeniem wirusowym.</p> <p>Po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu obserwowano u chorych przypadki <b>PML</b>, jednakże <u>nie stwierdzono zależności jego wystąpienia z długością leczenia</u>. W momencie rozpoznania pierwszych objawów sugerujących PML należy przerwać podawanie FIN.</p> <p>Fingolimod zwiększa ryzyko wystąpienia <b>obrzęku płamki</b>, jednak u większości chorych <u>ustępuje on samoistnie</u>.</p> <p>Zgłaszano <u>rzadkie przypadki PRES</u> (zespół odwrotnej tylnej encefalopatii) u chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya®. Objawy zespołu są <u>zazwyczaj odwrotalne</u>, mogą jednak prowadzić do udaru niedokrwinnego lub krwotoku mózgowego, więc w przypadku podejrzenia PRES, leczenie produktem leczniczym Gilenya® należy przerwać.</p> <p>Ponadto, FDA zwraca uwagę na zdarzenia takie jak: <b>zaburzenia w obrębie układu oddechowego</b> (zmniejszenie FEV<sub>1</sub> i DLCO), <b>wzrost aktywności enzymów wątrobowych, raka podstawnokomórkowego skóry</b> oraz <b>reakcje nadwrażliwości</b>: wysypkę, pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy.</p> <p>W dokumentach URPLWMIpB zwracano uwagę na ryzyko związane z <b>działaniem fingolimodu na układ immunologiczny</b>. Wydano zalecenia odnoszące się do</p>	<p>Przypadki wystąpienia <b>PML</b> u chorych leczonych natalizumabem wskazywane są przez FDA, EMA, i URPLWMIpB [102, 105, 109].</p> <p><u>Należy zaznaczyć, że doniesienia na temat wystąpienia przypadków oportunistycznej infekcji mózgu były przyczyną okresowego wycofania tego produktu z obrotu w 2005 roku. Po ponownym dopuszczeniu leku Tysabri® na rynek w czerwcu 2006 roku, do 2012 roku zgłoszono 212 przypadków PML</u> [99].</p> <p>Ze względu na fakt, że natalizumab zwiększa ryzyko wystąpienia PML, w 2013 roku FDA zaleciła dokładniejsze monitorowanie chorych pod kątem wystąpienia objawów mogących sugerować PML. W przypadku potwierdzenia PML, zalecono natychmiastowe przerwanie stosowania leku. Ponadto, w celu bieżącej oceny czynników i częstości wystąpienia PML, lek ten objęty został programem zarządzania ryzykiem TOUCH. W związku z przypadkami PML raportowanymi po zaprzestaniu leczenia natalizumabem, u chorych u których w momencie zakończenia leczenia wyniki badań nie wskazywały na PML, FDA rekomenduje dalsze monitorowanie chorych pod kątem wystąpienia PML przez ok. 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia produktem Tysabri®. Zalecane jest także by chorzy, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przyjmowali lub nadal przyjmują lek Tysabri® i którzy obserwują u siebie wystąpienie jakichkolwiek nowych lub pogorszenie istniejących objawów, natychmiast skontaktowali się z lekarzem [106]. Podobne ostrzeżenia znajdują się na stronie internetowej EMA [103]. Ponadto, w maju 2015 r. EMA podjęła działania mające na celu określenie czy konieczne będą zmiany w zakresie warunków dopuszczenia do obrotu leku Tysabri®. Działania te podjęto ze względu na najnowsze doniesienia dotyczące oceny ryzyka wystąpienia PML, w szczególności metod służących tej ocenie. Zarekomendowano też częstsze niż obecnie</p>

	Fingolimod	Natalizumab
	<p>działań niepożądanych, tj. rak podstawnokomórkowy, PML oraz inne zakażenia oportunistyczne, w tym zakażenia OUN (informacje z 2015 roku [95, 96]). Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie z 2013 roku [91] stosowanie fingolimodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia <b>zespołu fagocytarnego</b>. Natomiast w dokumentach z 2012 roku [92, 93, 94] zamieszczono informację, że FIN <u>może powodować przejściową bradykardię</u>, a jego stosowanie <u>może wiązać się z wystąpieniem bloku przedsionkowo-komorowego</u> po podaniu pierwszej dawki leku.</p> <p>W dokumentach PRAC z 2015 roku [88, 89, 90] zwrócono uwagę na <u>przypadek PML</u> u chorego otrzymującego FIN, który nie był poddany uprzednio leczeniu natalizumabem. Wspomniano także o przypadku <b>kryptokokowego zapalenia mózgu</b>. W dokumentach z 2012 oraz 2013 roku [85, 86, 87] opisywano również ryzyko występowania <b>zespołu hemofagocytarnego, aborcji spontanicznej</b> oraz przypadki <b>pustego jaja płodowego</b>.</p>	<p>wykonywanie badań u bezobjawowych chorych pod kątem wystąpienia PML. W 2016 roku potwierdzono konieczność rekomendowanych zmian w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia PML [101]. Odnaleziono także alerty wydane w 2008 roku w porozumieniu z FDA i EMA dotyczące występowania <b>ciężkich uszkodzeń wątroby</b> u chorych przyjmujących natalizumab. Nie odnotowano konieczności wykonania przeszczepienia wątroby ani zgonu, jednak wykluczenie związku między wystąpieniem raportowanych hepatologicznych ciężkich zdarzeń a stosowaną terapią nie było możliwe [98, 104].</p> <p>W 2013 r. FDA zaleciła, aby w przypadku pojawienia się żółtaczki lub innych objawów świadczących o uszkodzeniu wątroby przerwać stosowanie leku Tysabri® [106].</p> <p>FDA w 2013 r. wskazuje, że Tysabri® zwiększa ryzyko wystąpienia <b>opryszczkowego zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowych spowodowanych infekcją wirusami Herpes simplex i Varcicella zoster</b>. Zalecono w związku z tym monitorowanie chorych pod kątem pojawienia się niepokojących objawów, a w razie pojawienia się choroby zaprzestanie stosowania leku i wdrożenie odpowiedniego leczenia [106].</p>

Warto zaznaczyć, że stwardnienie rozlane nie jest chorobą, która predysponuje do wystąpienia PML. Przeprowadzony w ubiegłym roku przez znanego amerykańskiego specjalistę w leczeniu PML, J. R. Berger'a ranking DMT pod względem ryzyka rozwoju PML pokazuje, że największe ryzyko rozwoju tego powikłania występuje przy stosowaniu natalizumabu. Lek ten został sklasyfikowany jako terapia wiążąca się z wysokim ryzykiem PML – **klasa I** (częstość określana jest na około 1/100 – 1/1 000). Należy pamiętać, że PML może rozwinąć się u chorych na MS poddanych leczeniu Tysabri® przy dłuższym stosowaniu. Oszacowano, że podczas terapii dłuższej niż 24 miesiące >85% chorych obarczonych jest ryzykiem rozwoju PML. Jest to więc spójne z wynikami badań klinicznych przeprowadzonymi w 24-miesięcznym okresie obserwacji (których wyniki przedstawiono na początku niniejszego rozdziału), gdzie PML nie było odnotowywane. Do **klasy II** – czyli do leków o niskim ryzyku wywołania PML przyporządkowano fingolimod i fumaran dimetylu. W tej klasie PML rozpoznaje się u około 1/18 000-1/50 000, a wystąpienia tego powikłania można się spodziewać po ok 18-54 miesiącach od rozpoczęcia terapii [97]. Uzyskane wyniki są spójne z wcześniej zaprezentowanymi komunikatami agencji ds. leków. Widocznym jest więc że, najgroźniejszym powikłaniem jakiego można się spodziewać podczas stosowania NAT jest

---

PML. FDA, URPLW MiPB oraz EMA wskazują na ryzyko wystąpienia tego zdarzenia także podczas stosowania FIN, co nie powinno dziwić, ponieważ wszystkie DMT w pewnym stopniu wpływają na układ immunologiczny chorego, co może objawiać tak poważnymi powikłaniami jak PML.

W dokumencie wydanym przez organ właściwy zajmujący się monitorowaniem zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków w Irlandii (HPRA, ang. *Health Products Regulatory Authority*) [12] odnaleziono informacje, iż do 7 sierpnia 2015 roku raportowano 582 potwierdzone przypadki PML u chorych otrzymujących NAT, w tym 173 przypadki odnotowano podczas prowadzenia badań klinicznych lub obserwacyjnych, a 409 przypadków raportowano spontanicznie. Śmiertelność w tej grupie chorych wyniosła 23% (134 chorych). Natomiast z informacji zawartej na stronie dotyczącej bezpieczeństwa leków w Wielkiej Brytanii [27], zamieszczono informację, iż do 30 marca 2016 roku otrzymano dodatkowo 33 formularze „żółtej karty” (ang. *yellow card*) raportujące kolejne przypadki PML u chorych stosujących NAT w Wielkiej Brytanii.

Potwierdzeniem związku terapii natalizumabem z wysokim ryzykiem rozwoju PML są ostatnie wyniki badań prof. E. M. Frohman’a. DNA wirusa JC było wykrywane w komórkach chorych, u których rozpoczęto leczenie NAT i podczas kontynuacji leczenia. Komórki szczególnie narażone na infekcje wirusem to CD34+ w szpiku kostnym, których stężenie w krążeniu obwodowym może być wysokie. Bezobjawowo zakażone komórki CD34+ mogą inicjować różnicowanie komórek CD19+, które sprzyjają rozwojowi JCV. Natalizumab, jako selektywny inhibitor adhezji komórek, powoduje zwiększenie stężenia komórek CD34+ w krążeniu obwodowym. Dlatego podczas terapii natalizumabem występuje szczególnie wysokie ryzyko rozwoju PML [107].

Należy także zwrócić uwagę na fakt, że część przypadków PML zgłaszanych jest po zakończeniu terapii natalizumabem, kiedy w momencie przerywania leczenia nie obserwowano objawów sugerujących tą chorobę. Uważa się, że ryzyko wystąpienia PML pozostaje wysokie do 12 miesięcy po zakończeniu terapii tym lekiem i w przypadku rozpoczęcia leczenia innym DMT (jak np. fingolimodem) ryzyko wystąpienia PML spowodowanego poprzednio stosowanym NAT jest znacznie większe niż ryzyko wystąpienia PML *de novo*. Dlatego niezwykle istotnym jest ograniczenie stosowania natalizumabu u chorych JCV+, aby zapobiec niepotrzebnemu ryzyku wystąpienia PML i zgonów związanych z tym powikłaniem oraz stosowanie co najmniej 6 miesięcznej przerwy po leczeniu

---

---

natalizumabem. Na podstawie analizy chorych leczonych w Wielkiej Brytanii wykazano że osoby u których zdiagnozowano RES RRMS są szczególnie narażone na szybki nawrót objawów choroby po zaprzestaniu stosowania NAT, w przypadku tych chorych szybka zmiana terapii z NAT na FIN może opóźnić wystąpienie kolejnego rzutu choroby [108].

---

## 4. Ograniczenia

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

### Populacja SOT RRMS:

- ⊗ porównanie z BSC wykonano w oparciu o dane dla 24-miesięcznego okresu obserwacji, szacując na ich podstawie długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu;
- ⊗ porównanie krótkoterminowego i długoterminowego działania fingolimodu wykonano zestawiając dane dla 24-miesięcznego okresu obserwacji z najdłuższymi danymi dostępnymi dla fingolimodu (>84 miesiące), podczas gdy najwierniej odzwierciedlającym obecną praktykę kliniczną z zastosowaniem FIN byłoby porównanie danych dla 60-miesięcznego okresu obserwacji z dłuższym (wnioskowanym) okresem obserwacji, czyli dopóki leczenie jest skuteczne; ponadto zestawienie pojedynczych ramion z badań należy traktować z ostrożnością;
- ⊗ spośród wszystkich alternatywnych terapii modyfikujących przebieg choroby możliwe było zestawienie danych jedynie dla IFN beta-1b oraz GA, a jakość tych zestawień cechuje bardzo niska jakość;
- ⊗ w badaniu *FREEDOMS*, około połowa chorych nie przyjmowała wcześniej leczenia przeciw RRMS, a dane dla podgrupy otrzymującej wcześniej takie leczenie nie są dostępne dla wszystkich punktów końcowych; z kolei w badaniu *FREEDOMS II* około 75% uczestniczących chorych otrzymywało wcześniej inną terapię – w badaniu tym nie wydzielono jednak takiej podgrupy; w badaniu *Kappos 2015* niespełna połowa chorych przyjmowała uprzednio leczenie – nie wydzielano podgrup chorych; w badaniu *Arnal-Garcia 2014* poniżej 30% chorych przyjmowało wcześniej terapie określone w kryteriach włączenia do niniejszej analizy;
- ⊗ w części odnalezionych badań brakuje informacji o poprzednio przyjmowanym leczeniu, utrudnione jest więc określenie linii leczenia chorych;
- ⊗ ze względu na różnice w populacjach chorych (np. odsetki chorych wcześniej nieleczonych) nie było możliwe przeprowadzenie metaanaliz wszystkich danych z badań *FREEDOMS* i *FREEDOMS II*;

- ⊗ część danych wykorzystanych w analizie pochodzi z analiz *post-hoc*, należy więc traktować je z ostrożnością;
- ⊗ 93,3% chorych w badaniu *Izquierdo 2015* stanowili chorzy z RRMS, u pozostałych stwierdzono SPMS, z kolei w badaniu *LONGTERMS* u 89% chorych zdiagnozowano RRMS a u pozostałych SPMS, co może mieć nieznaczący wpływ na wyniki pochodzące z tych badań;
- ⊗ w badaniach *LONGTERMS* i *Kappos 2014* chorzy przez znaczną część okresu obserwacji przyjmowali fingolimod w wyższej dawce lub inne terapie, ostatecznie jednak wszyscy przyjmowali FIN w dawce zgodnej z kryteriami włączenia;
- ⊗ w badaniach *Izquierdo 2015*, *Arnal-Garcia 2014* i *Rio 2005* nie podano dokładnych informacji o dawkowaniu i schemacie podawania badanego leku;
- ⊗ w badaniu *Rio 2005* różne interferony analizowane są łącznie, co może stanowić ograniczenie dla analizy, wyniki mogą być obciążone niepewnością;
- ⊗ zestawienie długoterminowych danych z badań dla FIN i IFN beta-1b oraz GA należy traktować z ostrożnością ze względu na różnice w okresach obserwacji oraz metodyce badań;
- ⊗ w części odnalezionych badań nie przedstawiono jasno definicji punktów końcowych, przez co zestawienia danych mogą być obciążone niepewnością, ponadto w przypadku niektórych punktów definicje nie są w pełni spójne;
- ⊗ sposób prezentacji danych dotyczących bezpieczeństwa w długoterminowych badaniach dla IFN beta-1b i GA uniemożliwił porównanie profili bezpieczeństwa tych technologii względem FIN.

### Populacja RES RRMS:

- ⊗ nie odnaleziono przeglądów systematycznych, w których oceniano FIN w populacji RES RRMS;
- ⊗ w ramach II etapu wyszukiwania, odnalezione badania umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego skuteczności FIN wyłącznie względem PLC oraz IFN beta-1a i.m. (badania eksperymentalne) oraz FIN vs NAT i vs IFN beta (badanie obserwacyjne). Dlatego też podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego, które możliwe było dla FIN względem NAT (wspólną referencję stanowiło PLC). Należy pamiętać, iż wnioskowanie na jego podstawie może być związane z określoną niepewnością. Na podstawie dostępnych danych nie było możliwe wykonanie

porównania bezpieczeństwa FIN względem wskazanych komparatorów w populacji RES RRMS;

- ⊗ w ramach analizy bezpieczeństwa wykonanie porównania pośredniego FIN vs NAT w populacji RES RRMS nie było możliwe. Przyjęto zatem podejście zalecane przez AOTMiT, aby uwzględnić w analizie szerszą populację i przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla chorych w I linii leczenia. Ocena ta była możliwa jedynie w przypadku FIN vs IFN beta-1a i.m. oraz FIN vs PLC. Prezentacja wyników w ramach porównania pośredniego badań *FREEDOMS* oraz *AFFIRM* dotyczyłaby jedynie szerszej populacji chorych (tj. RRMS ogółem). Wiązałoby to się z bardzo dużymi ograniczeniami. 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. Dodatkowo, oba badania były zróżnicowane pod względem uczestnictwa chorych na RES RRMS (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. Natomiast należy zaznaczyć, iż w analizie przedstawiono szeroką ocenę bezpieczeństwa fingolimodu względem PLC, a także ocenę bezpieczeństwa fingolimodu w wieloletnim horyzoncie czasowym (wyniki dla populacji SOT RRMS), a także uzupełniono dane na podstawie informacji odnalezionych w bazach dodatkowych;
- ⊗ wszyscy chorzy w badaniach z populacji RES RRMS nie byli uprzednio leczeni, mimo że wnioskowana populacja nie definiuje linii leczenia. Rozszerzenie populacji w ramach oceny profilu bezpieczeństwa obejmowało również jedynie chorych leczonych w I linii. Podejście uznano za właściwe, uwzględniając fakt, iż FIN jest zalecany w tej populacji jako leczenie z wyboru w ramach I linii. Należy również 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<sup>56</sup>: 5909990084333 w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozlanym (ICD-10 G35.0)” [51] również przedstawiono wyniki w

<sup>56</sup> ang. *European Article Number* – Europejski Kod Towarowy

- 
- 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;
- ⊗ porównanie dla natalizumabu obejmowało wszystkich chorych na RES RRMS bez wyszczególnienia chorych JCV- (natalizumab stanowi natomiast komparator jedynie w tej subpopulacji chorych). Nie odnaleziono jednakże żadnych informacji, na podstawie których można by wnioskować jaki odsetek chorych stanowili chorzy JCV- . Niemniej jednak postanowiono przedstawić wyniki tego porównania ponieważ stanowią one najlepsze dostępne dane. Ponadto jak wykazano w analizie wykonanej dla NAT [51], skuteczność u chorych JCV+ i JCV- nie różni się;
  - ⊗ definicja postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach 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 wyników przedstawiono na podstawie danych z abstraktów konferencyjnych, a wyniki dla populacji RES RRMS były prezentowane w ramach analizy *post-hoc*, co ogranicza ich jakość. Ponadto, wykonanie porównania pośredniego FIN vs NAT dla ARR możliwe była wyłącznie z wykorzystaniem danych odnalezionych w dokumencie *AWA 2016* dla NAT. Co więcej najbardziej poprawną metodą porównania ARR między badaniami powinno być porównanie współczynników RR (ang. *rate ratio*). Niemniej jednak z powodu braku wystarczających danych z badania *AFFIRM* (dostępna jedynie wartość parametru MD z dokumentu *AWA 2016*), uznano, iż z pewnym ograniczeniem można wykorzystać parametr MD. Podejście to zostało uprzednio zaakceptowane przez AOTMiT (analiza dla natalizumabu z 2016 roku [51]);
  - ⊗ w badaniu *Prosperini 2016* zidentyfikowano niespójności odnoszące się do otrzymanych wyników. W ocenie punktów końcowych tj. NEDA-3 (FIN vs IFN beta) oraz redukcja niesprawności (FIN vs NAT), dane z publikacji wskazują na brak różnic istotnych klinicznie, przy uzyskaniu tych istotności w ramach obliczeń własnych
-



- analityków. Odwrotną niespójność zaobserwowano w ocenie postępu niesprawności (FIN vs IFN beta). Dodatkowo w publikacji tej podano sprzeczne dane (różniące się odsetki w tabelach i rycinach) dotyczące występowania rzutów choroby, liczby chorych z postępu niesprawności oraz występowania zmian w obrazie MRI (FIN vs IFN beta), a także w liczbie chorych z postępu niesprawności (FIN vs NAT);
- ⊗ porównanie FIN względem IFN beta-1a i.m. w badaniu *TRANSFORMS* przedstawiono w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, przy czym badanie obserwacyjne dla FIN vs IFN beta obejmowało 2-krotnie dłuższy okres obserwacji (24 mies.). Stanowiło to pewne ograniczenie do porównania wyników z badania eksperymentalnego względem praktyki klinicznej, jednakże badanie obserwacyjne dla 24 miesięcy pozwoliło na wykazanie długookresowej skuteczności FIN w praktyce klinicznej. Ponadto, w badaniu obserwacyjnym w grupie kontrolnej oceniano łącznie IFN beta-1a s.c. z IFN beta-1b s.c. (w badaniu *TRANSFORMS* chorzy stosowali wyłącznie IFN beta-1a podawany domięśniowo);
  - ⊗ ocena homogeniczności badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim FIN vs NAT (badania *FREEDOMS* i *AFFIRM*) możliwa była jedynie na podstawie danych dla chorych ogółem uczestniczących w badaniu (nie odnaleziono danych demograficznych dla chorych z populacji RES RRMS z badania *FREEDOMS*);
  - ⊗ w badaniu *Prosperini 2016* nie podano dokładnych informacji na temat dawkowania porównywanych interwencji – FIN oraz NAT. Niemniej jednak biorąc pod uwagę metodykę badania (badanie obserwacyjne przeprowadzone na chorych leczonych w ośrodkach klinicznych), a także zapis, iż dawkowanie tych leków było zgodne z włoskimi standardami terapeutycznymi z 2011 roku, uznano że najprawdopodobniej dawkowanie i sposób podawania leków był zgodny z praktyką kliniczną i nie odbiegał od zapisów w ChPL dla tych leków.

## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

### 5.1. SOT RRMS

Dla populacji SOT w niniejszej analizie jako technologie alternatywne dla fingolimodu stosowanego długoterminowo wskazano interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru oraz fumaran dimetylu. Dodatkowo przedstawiono też porównanie względem BSC oraz fingolimodu stosowanego krótkoterminowo. W wyniku wieloetapowego wyszukiwania

---

badania odnaleziono dane, które pozwoliły na porównanie opiniowanej technologii medycznej z BSC, fingolimodem stosowanym krótkoterminowo, interferonem beta-1b oraz octanem glatirameru.

### **FIN vs BSC**

Fingolimod w analizowanej populacji chorych w porównaniu z BSC jest terapią o **udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa.**

Porównanie z BSC przeprowadzono na podstawie danych z 2 badań randomizowanych (*FREEDOMS* i *FREEDOMS II*) w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące. Nie odnaleziono badań, na podstawie których możliwe by było przedstawienie porównania tych 2 terapii w dłuższym okresie obserwacji. RRMS charakteryzuje się postępującym przebiegiem, stan zdrowia chorych pogarsza się mimo stosowanego leczenia, stosowanie BSC w eksperymentalnym badaniu klinicznym przez dłuższy czas nie znajduje więc uzasadnienia. Zdecydowano, iż porównanie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji będzie wystarczające.

Stosowanie fingolimodu może poprawiać jakość życia chorych. Jednak w czasie 24 miesięcy trwania badania nie wykazano, by działanie FIN było statystycznie lub klinicznie lepsze w odniesieniu do BSC. Mając na względzie postępujący charakter choroby, być może w dłuższym okresie obserwacji różnice te były by potwierdzone także w analizie statystycznej.

Skuteczność fingolimodu objawia się przede wszystkim znacznie mniejszą roczną częstością rzutów choroby (ARR) w porównaniu z BSC. Różnice między terapiami widoczne są także przy wydzieleniu podgrupy chorych wcześniej już otrzymujących leczenie przeciw RRMS. W badaniach randomizowanych analizowano także czas do wystąpienia rzutu choroby oraz częstość występowania rzutu choroby (w tym stopień jego nasilenia), na podstawie których udowodniono wysoką skuteczność FIN w tym zakresie. Dla porównania FIN z BSC różnice były statystycznie istotne w czasie 24 miesięcy, a w opinii analityków wykazane różnice można uznać także za klinicznie istotne. W jednym z badań randomizowanych poddano ocenie rekonwalescencję po wystąpieniu rzutu choroby. Nie stwierdzono różnic między grupami w odniesieniu do odsetków chorych, którzy nie powrócili do stanu zdrowia sprzed rzutu lub powrócili tylko częściowo. Całkowity powrót do zdrowia odnotowano jednak, u mniejszego odsetka chorych w grupie FIN niż w grupie PLC. Mając na uwadze wysoką skuteczność FIN

---

---

w hamowaniu powstawania kolejnych rzutów choroby, należy rozważyć czy do analizy rekonwalescencji po wystąpieniu rzutu 24 miesiące są wystarczającym okresem obserwacji.

Podczas analizy zmian w obrazie MRI udowodniono znaczną skuteczność fingolimodu. W większości punktów końcowych wykazano statystycznie istotną różnicę między grupami otrzymującymi FIN i PLC. Na podstawie niskich wartości NNT stwierdzono dużą siłę interwencji i tym samym uzyskane różnice uznano za klinicznie istotne. W opinii analityków również różnice uzyskane w wyniku analiz punktów końcowych wyrażonych w parametrach ciągłych można uznać za klinicznie istotne. Jedynie dla oceny zmiany objętości mózgu na podstawie dostępnych danych możliwe było oddzielne przeanalizowanie skuteczności w podgrupie chorych wcześniej leczonych. Skuteczność FIN w tej podgrupie była także wysoka, a uzyskana różnica między grupami była statystycznie istotna, a w opinii analityków prawdopodobnie także klinicznie.

Wyniki analizy postępu niesprawności na podstawie 2 odnalezionych badań randomizowanych nie są jednoznaczne. Warto nadmienić, że w populacjach ITT znacznie większy odsetek chorych w badaniu *FREEDOMS II* otrzymywał wcześniej leczenie przeciw RRMS niż w badaniu *FREEDOMS*. Prawdopodobnie ma to wpływ na progresję choroby, ponieważ chorzy już wcześniej leczeni są prawdopodobnie bardziej obciążeni chorobą i postęp niesprawności może u nich odbywać się szybciej. Przykładowo, w badaniu *FREEDOMS* wydzielono podgrupy, które wcześniej otrzymywały DMT lub tylko IFN beta czy GA. We wszystkich tych podgrupach nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi terapiami w czasie do wystąpienia postępu niesprawności, co może świadczyć o tym, że wcześniejsze leczenie ma związek z gorszymi wynikami podczas analizy progresji choroby.

W ramach analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zgonów, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem. Warto nadmienić, że większość tych zaburzeń stanowiły zdarzenia o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia i należy podkreślić, że różnica między grupami jest istotna statystycznie – zdecydowanie więcej zdarzeń o łagodnym i umiarkowanym nasileniu wystąpiło w grupie FIN, co świadczy na korzyść FIN.

W przypadku większości poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie między FIN i PLC. Jedynie w przypadku raka podstawnokomórkowego skóry odnotowano istotnie statystycznie częstsze występowanie wśród chorych otrzymujących FIN (2,8% vs 0,6%). Ciężkie zdarzenia niepożądane

---

---

występowały u pojedynczych chorych, przy czym najczęściej w grupie FIN występował ciężki nowotwór złośliwy (3,6%).

Poszczególne zdarzenia niepożądane także w większości występowały z podobną częstością w grupie FIN i PLC. Istotne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść FIN odnotowano przykładowo w częstości występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego ogółem, limfopenii, leukopenii, występowania ciśnienia rozkurczowego  $\geq 100$  mm Hg, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby, wzrostu aktywności ALAT ogółem oraz  $\geq 3 \times \text{GGN}$ , 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.

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 jest korzystny.

### **FIN 24 mies. vs FIN >24 mies.**

W niniejszej analizie przeprowadzono także porównanie opiniowanej technologii medycznej (fingolimod w długotrwałym stosowaniu) z fingolimodem podawanym tak jak w dotychczasowej praktyce klinicznej, czyli krótkoterminowo.

Decyzja o finansowaniu leczenia FIN przez 5 lat została podjęta na podstawie dowodów naukowych przedstawionych dla 24 miesięcy. Dlatego zdecydowano o zestawieniu danych dla grup chorych otrzymujących fingolimod w badaniach randomizowanych trwających 24 miesiące, z grupami chorych otrzymujących fingolimod w okresie obserwacji dłuższym niż 24 miesiące. Wyniki takiego porównania umożliwiają ocenę, czy skuteczność fingolimodu utrzymuje się przy długoletnim stosowaniu, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych nasila się – a tym samym, czy finansowanie tej technologii dopóki jest skuteczna (i bezpieczna), jest uzasadnione.

---

---

Najdłuższe odnalezione badania przeprowadzone z udziałem chorych leczonych FIN trwały >84 miesiące (badanie *LONGTERMS* – ocena skuteczności i bezpieczeństwa i badanie *Kappos 2014* – ocena bezpieczeństwa). Analizie poddano także przedłużenia badań *FREEDOMS* oraz *TRANSFORMS*).

Analiza wykazała, iż **skuteczność fingolimodu utrzymuje się podczas długoletniego stosowania, a profil bezpieczeństwa pozostaje niezmiennie korzystny.**

W wyniku zestawienia danych z długoterminowych badań dla fingolimodu uznano, iż skuteczność FIN w zakresie redukcji rocznej częstości rzutów (ARR) utrzymuje się na wysokim poziomie. Ponadto, w analizie długoletnich wyników dotyczących szansy na niewystąpienie rzutu choroby, widoczne jest utrzymywanie się odsetka chorych, u których nie przewiduje się wystąpienia rzutu. Skuteczne i długotrwałe hamowanie postępu choroby z wykorzystaniem fingolimodu jest odzwierciedlone także w wynikach dotyczących zmian w obrazie MRI. W analizie obecności ognisk demielinizacyjnych oraz objętości mózgu fingolimod wypada korzystnie. Ocena progresji choroby podczas wielu lat stosowania FIN także wskazuje na skuteczne działanie tej terapii – postęp niesprawności chorych nie jest znaczący.

W większości analizowanych zdarzeń niepożądanych wykazano, że długotrwałe stosowanie FIN nie powoduje pogorszenia jego profilu bezpieczeństwa. Nie odnotowano znaczącego zwiększenia częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem. Należy jednak wspomnieć, że podczas analizy zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaobserwowano, że fingolimod przy długoletnim leczeniu może powodować wzrost częstości występowania limfopenii, leukopenii, wzrostu aktywności enzymów wątrobowych i nadciśnienia (pomimo wzrostu częstości, odsetki chorych z tymi zdarzeniami pozostają niewielkie).

Uzyskane wyniki świadczą o zasadności stosowania fingolimodu dopóki leczenie jest skuteczne (i bezpieczne). Należy zwrócić szczególną uwagę na fakt, że RRMS ma charakter postępujący, jednak dzięki terapii fingolimodem możliwe jest spowolnienie postępu choroby. Ponadto, w długotrwałym stosowaniu profil bezpieczeństwa fingolimodu pozostaje niezmiennie korzystny. W opinii analityków uzyskane wyniki można uznać za klinicznie istotne.

---

---

### FIN $\geq$ 60 mies. vs GA i IFN beta-1b $\geq$ 60 mies.

Uwzględniając dane dla fingolimodu i technologii alternatywnych dla niego, wykonano zestawienie wyników oceny skuteczności dla okresu obserwacji przekraczającego 60 miesięcy. Zestawienie danych możliwe było dla porównania FIN względem GA i IFN beta-1b. Natomiast zestawienie danych pozwalających na ocenę profilu bezpieczeństwa nie było możliwe, ponieważ w odnalezionych badaniach profil bezpieczeństwa przedstawiono jedynie opisowo i bardzo ogólnikowo.

Wyniki tych zestawień pozwalają na wnioskowanie, że **fingolimod może być najskuteczniejszą technologią medyczną spośród analizowanych**. Wnioski te znajdują potwierdzenie przede wszystkim w wynikach długoterminowej analizy rocznej częstości rzutów (ARR). Ocena progresji choroby możliwa była jedynie dla porównania FIN z GA. Na jej podstawie także można przypuszczać, że skuteczność fingolimodu przedstawia się korzystniej niż GA, jednak część wyników jest niejednoznaczna, co może wynikać z różnej metodyki badań oraz różnych okresów obserwacji. W opinii analityków różnice między technologiami można uznać za klinicznie istotne.

## 5.2. RES RRMS

W populacji chorych na RES RRMS jako komparatory dla fingolimodu przyjęto natalizumab (jedynie w populacji JCV-), a także leki *Programu lekowego B.29*, tj. interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon bet-1a, octan glatirameru oraz fumaran dimetylu. Uznano też za zasadne dodatkowe przedstawienie porównania z BSC. Wykonany przegląd systematyczny badań klinicznych umożliwił przeprowadzenie analizy względem natalizumabu, BSC (w badaniu jako PLC) oraz interferonu beta.

### FIN vs IFN beta

Fingolimod z interferonem beta porównano na podstawie 12-miesięcznego badania eksperymentalnego *TRANSFORMS* oraz 24-miesięcznego badania obserwacyjnego *Prosperini 2016*. Porównanie wyników z badania eksperymentalnego z praktyką kliniczną było utrudnione z uwagi na rozbieżne okresy obserwacji oraz ocenę różniących się punktów końcowych. Ponadto, w badaniu eksperymentalnym oceniano w grupie kontrolnej IFN beta-1a i.m., a w badaniu obserwacyjnym w ramieniu komparatora oceniano łącznie IFN beta-1a i IFN beta-1b.

---

Przewagę **skuteczności** FIN nad IFN beta w badaniu obserwacyjnym stwierdzono na podstawie oceny istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. NEDA-3 czy występowanie rzutów choroby. Złożony punkt końcowy, jakim jest NEDA-3 ma na celu pełną ocenę aktywności choroby, uwzględniającą najważniejsze aspekty skuteczności leczenia (brak rzutu choroby, postępu choroby oraz zmian w obrazie MRI). Istotne różnice na korzyść fingolimodu stwierdzono również w ocenie zmian w obrazie MRI, stanowiących ważne punkty końcowe w badaniach klinicznych, ponieważ ich ocena służy jako wskaźnik predykcyjny postępu niesprawności u chorych. Niskie wartości uzyskanych parametrów NNT w badaniu *Prosperini 2016* wskazują, że siła interwencji jest duża. Niemniej jednak należy nadmienić, że w przypadku niektórych punktów końcowych otrzymano rozbieżne wyniki dotyczące istotności klinicznej aniżeli podane przez autorów publikacji. Aczkolwiek z żadnym z punktów końcowych nie wykazano znamiennej statystycznej gorszej skuteczności FIN względem IFN beta.

Wiarygodność wyników badania *TRANSFORMS* była ograniczona z uwagi na analizę niewielkiej podgrupy chorych. Wskazano natomiast, iż różnica między grupą FIN i IFN beta-1a i.m. w redukcji ARR wynosiła 25%. Różnice między grupami obserwowano również w ocenie liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd (40%) oraz liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych (64%). Istotną statystycznie różnicę między grupami raportowano jedynie w przypadku ostatniego z wymienionych powyżej punktów końcowych. Biorąc pod uwagę ograniczenia badania oraz stosunkowo krótki okres obserwacji (12 miesięcy), na podstawie otrzymanych wyników wnioskowanie wiąże się z pewną niepewnością.

Biorąc pod uwagę powyższe można wnioskować o wyższej skuteczności FIN względem IFN beta. Niemniej jednak odnalezione wyniki nie są jednoznaczne i należy je interpretować z pewną ostrożnością.

Ocena **profilu bezpieczeństwa** z badania *TRANSFORMS* w grupie chorych leczonych w ramach I linii (brak wyników dla chorych z populacji docelowej) wykazała wyższą korzyść ze stosowania FIN względem IFN beta-1a. Istotną statystycznie różnicę między grupami uzyskano w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (83,6% vs 94,0%), a także poszczególnych zdarzeń, tj. objawy grypopodobne, gorączka oraz ból mięśni. Jedynie częstość występowania wzrostu aktywności ALAT (zdarzenie specjalnego zainteresowania) była wyższa w grupie FIN, jednakże nie przekraczała 10%.

---

## FIN vs BSC

Porównanie fingolimodu z BSC było możliwe na podstawie randomizowanego badania *FREEDOMS* w 24-miesięcznym okresie obserwacji. Populację RES RRMS oceniano w ramach analizy *post-hoc*.

Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić **wyższą skuteczność** fingolimodu względem BSC. Świadczą o tym wyniki m.in. oceny rocznej częstości rzutów oraz zmian obserwowanych w obrazie MRI (nowe lub nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych). W opinii analityków różnica dla ARR była nie tylko istotna statystycznie, ale również istotna klinicznie.

Dane dla pozostałych ocenianych punktów końcowych również świadczyły o przewadze FIN nad BSC, przy czym różnice te nie były znamienne statystycznie. Brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w ocenie postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach oraz liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd jest prawdopodobnie związane z faktem, iż analizowano jedynie podgrupy z badania, które miały stosunkowo niewielką liczebność.

**Oceny bezpieczeństwa** dokonano na szerszej populacji niż RES RRMS – chorych w I linii (nie odnaleziono danych dla populacji docelowej). U większości chorych w obu grupach raportowano zdarzenia niepożądane, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych (10% w grupie FIN vs 13% w grupie PLC). W przypadku większości analizowanych zdarzeń nie raportowano różnic między grupami. Natomiast istotne różnice na niekorzyść FIN stwierdzono w przypadku migreny, biegunki, bólu pleców, wzrostu aktywności ALAT oraz wzrostu aktywności GGT. Z pośród ww. zdarzeń, jako zdarzenia specjalnego zainteresowania zostały uznane jedynie zmiany w aktywności transaminaz wątrobowych.

Z uwagi na to, iż u większości chorych stwierdzono występowanie zdarzeń niepożądanych, jednakże ich częstość, a także częstość występowania ciężkich zdarzeń nie różniła się istotnie między grupami, profil bezpieczeństwa FIN uznano za korzystny.

---



---

## FIN vs NAT

**Skuteczność** fingolimodu z natalizumabem porównano bezpośrednio na podstawie badania obserwacyjnego *Prosperini 2016* oraz pośrednio na podstawie badań randomizowanych *FREEDOMS* i *AFFIRM* (wspólną referencją było BSC). Oba porównania dotyczyło tego samego 24-miesięcznego okresu obserwacji.

Porównanie pośrednie FIN względem NAT wskazuje na zbliżoną skuteczność obu leków w populacji RES RRMS. W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, w tym w ocenie ARR, postępu niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach oraz zmian w obrazie MRI.

W badaniu obserwacyjnym w wyniku oceny większości punktów końcowych (NEDA-3, występowanie rzutów choroby, ocena zmian w obrazie MRI) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami, na podstawie czego można wnioskować o porównywalnej skuteczności FIN z NAT. Niemniej jednak w grupie FIN z istotnie mniejszą częstością raportowano redukcję niesprawności u chorych.

Podobne wnioski o porównywalnej skuteczności FIN z NAT wyciągnięto z obu odnalezionych badań. Niemniej jednak nie odnaleziono zbieżnych punktów końcowych, na podstawie których byłaby możliwa pełna ocena skuteczności eksperymentalnej z praktyką kliniczną.

Na podstawie odnalezionych badań niemożliwe było przeprowadzenie oceny profilu bezpieczeństwa fingolimodu względem natalizumabu.

## Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa FIN vs NAT w populacji RES RRMS

Ze względu na brak możliwości porównania bezpieczeństwa FIN względem NAT, które cechowałyby się wysoką wiarygodnością, zdecydowano o przeprowadzeniu uzupełniającej analizy bezpieczeństwa tych leków z uwzględnieniem wszystkich materiałów, które mają wartość merytoryczną dla analizy.

W wyniku konfrontacji obydwu terapii na podstawie danych pochodzących z randomizowanych badań krótkookresowych (do 24 mies.) – porównanie pośrednie, uzyskano wyniki świadczące o porównywalnym bezpieczeństwie. Homogeniczność tych badań nie jest wysoka – zidentyfikowano zróżnicowanie pod względem uczestnictwa chorych na RES RRMS

---

---

(około 10 % w badaniu *FREEDOMS* i około 20% w badaniu *AFFIRM*). Różnice te mogą mieć znaczenie dla uzyskanych wyników.

Z kolei specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w ChPL oraz komunikaty wydane przez agencje ds. leków jednoznacznie wskazują na istotne ryzyko związane ze stosowaniem natalizumabu.

Trzeba podkreślić, że stosowanie produktu Tysabri® wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML – oportunistycznego zakażenia wywoływanego przez wirusa JC, które może doprowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. Kontynuację leczenia natalizumabem dłużej niż 2 lata można rozważać jedynie po dokonaniu ponownej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Pacjenci leczeni produktem Tysabri® muszą otrzymać kartę ostrzegawczą pacjenta i zostać poinformowani o zagrożeniach związanych z leczeniem tym produktem leczniczym. Ponadto, u prawie wszystkich chorych z PML leczonych natalizumabem po odstawieniu lub usunięciu tego produktu leczniczego z ustroju występuje zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej (IRIS, ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome*). IRIS może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych oraz do zgonu. Należy obserwować rozwój zespołu IRIS oraz wdrożyć odpowiednie leczenie towarzyszącego zapalenia w trakcie powrotu do zdrowia po PML.

### **5.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gilenya®* oraz ostrzeżenia i komunikaty o bezpieczeństwie stosowania leku wydane przez URPLW MiPB, EMA (PRAC), FDA oraz zamieszczone w bazie ADRReports. W odnalezionych dokumentach zwracana jest uwaga w szczególności na ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych określonych wg EMA jako zdarzenia specjalnego zainteresowania, tj. m.in. bradyarytmia, wydłużenie odcinka QT, zakażenia, obrzęk płamki żółtej, zaburzenia czynności wątroby, nowotwory skóry, w tym rak podstawnokomórkowy, nadciśnienie tętnicze czy zakażenie wirusem *Herpes zoster*. W dokumentach wydanych przez EMA (PRAC) oraz URPLW MiPB opisywano przypadki PML, kryptokokowego zapalenia mózgu oraz zespołu hemofagocytarnego.

Zdarzenia niepożądane odnotowane w bazie ADRReports najczęściej dotyczyły zdarzeń z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

---

---

## Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę przeprowadzono na podstawie danych przedstawionych w dokumencie *PSUR* z 2016

[REDACTED]

**Stosunek korzyści do ryzyka** związanego z zastosowaniem fingolimodu został uznany za **korzystny**, ponieważ skuteczność leku przewyższa rozpoznane oraz poddające się leczeniu główne zagrożenia związane ze stosowaniem leku. Należy dodatkowo podkreślić, że ponad 12 000 chorych stosowało fingolimod przez co najmniej rok, a ponad 1 700 chorych przez co najmniej 5 lat. W czasie długotrwałego stosowania leku nie odnotowano żadnych nowych zagrożeń.

## 5.4. Wnioski końcowe

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie fingolimodu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną interwencję o korzystnym profilu bezpieczeństwa, w terapii chorych na RRMS zarówno w populacji SOT RRMS oraz RES RRMS i nie jest zasadne stosowanie ograniczenia czasowego dla tej terapii.

## 6. Dyskusja

Wyniki porównań i zestawień przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy, zarówno dla populacji SOT RRMS jak i RES RRMS wskazują, iż fingolimod stanowi terapię o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Na podstawie wykonanych porównań bezpośrednich wykazano wyższą skuteczność FIN względem BSC w obu wskazaniach w 2-letnim okresie obserwacji. Ponadto, w populacji RES RRMS w 12- oraz 24-miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono wyższą skuteczność również względem IFN beta oraz porównywalną skuteczność względem natalizumabu. Wyniki w populacji SOT RRMS wskazują na utrzymującą się skuteczność fingolimodu w długoletnim horyzoncie czasowym (>60 miesięcy), przy niezmiennym profilu bezpieczeństwa. Ponadto, na podstawie przeprowadzonego zestawienia wyników z pojedynczych ramion z badań dla tej populacji, można wnioskować także o tym, iż fingolimod może być najskuteczniejszą technologią

---

---

medyczną stosowaną długoterminowo spośród analizowanych (IFN beta-1b i octan glatirameru).

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną, ponieważ mają kluczowe znaczenie w ocenie skuteczności leczenia lub wysoką, ponieważ wpływają na punkty końcowe mające wagę krytyczną. Wagę punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa oceniono natomiast na krytyczną. Jakość danych z badań oceniono jako wysoką (wyniki dla SOT w 24-miesięcznym okresie obserwacji), jako średnią w przypadku oceny wyników dla podgrup (populacja RES RRMS i chorzy w I linii), jako niską w przypadku porównania pośredniego (RES RRMS) oraz długoterminowej oceny działania fingolimodu (SOT RRMS) oraz jako bardzo niską, gdy wykorzystywano wyniki z badań o ograniczeniach metodycznych (obserwacyjne badanie *Prosperini 2016* – RES RRMS), a także dla badań uwzględnionych w zestawieniu wyników dla FIN względem DMT w co najmniej 60-miesięcznym okresie obserwacji (SOT RRMS). Szczegółowa ocena znajduje się w rozdziale 3.8.3.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki dla populacji SOT RRMS zostały oparte zarówno na badaniach randomizowanych jak i przedłużeniach tych badań oraz na podstawie długoletnich badań obserwacyjnych jak i eksperymentalnych. Badania dla tej populacji charakteryzowały się wysoką liczebnością a oceniane w badaniach grupy chorych były reprezentatywne i w dużej mierze zgodne z populacją wskazaną we wniosku refundacyjnym. Ponadto, w ramach oceny krótkookresowej skuteczności FIN wykonano metaanalizę danych dla ARR pochodzących z badań *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II* i stwierdzono w tym przypadku wysoką homogeniczność. Wyniki dla populacji RES RRMS w większości oparte zostały na badaniach randomizowanych. Przy czym w ramach analizy skuteczności FIN vs NAT wykonano porównanie pośrednie, mogące przyczynić się do obniżenia wiarygodności analizy. Ponadto, w ramach oceny populacji RES RRMS możliwe było wykorzystanie jedynie wyników dla podgrup chorych o niewielkiej liczebności. Niemniej jednak należy podkreślić, iż przedstawiono wszelkie dostępne dowody naukowe do oceny fingolimodu względem wybranych komparatorów w poszczególnych populacjach. Biorąc pod uwagę powyższe wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako średnią.

Wiarygodność zewnętrzna analizy dla obydwu populacji oceniona została jako średnia. W analizie populacji SOT RRMS w ocenie względem BSC konieczne było przyjęcie założenia,

---

że wyniki długoterminowego badania będą podobne jak w badaniu 24-miesięcznym. Ekstrapolacja wyników na dłuższy horyzont czasowy wiąże się z pewnym ograniczeniem dotyczącym wnioskowania o rzeczywistej skuteczności i bezpieczeństwie tej terapii, co może wpływać na ocenę wiarygodności wyników uzyskanych dla tego porównania. Należy jednak wskazać, że w ocenie długotrwałego stosowania fingolimodu uwzględniono zarówno badania eksperymentalne, jak i obserwacyjne. Niemniej jednak wyniki dla FIN zaprezentowano wyłącznie na podstawie badań randomizowanych lub ich przedłużeń, a porównania dokonano na podstawie zestawień z badaniami dla komparatorów o zróżnicowanej metodyce i należy tutaj uwzględnić fakt, że wyniki pochodzące z badań eksperymentalnych mogą nieznacznie odbiegać od wyników pochodzących z badań obserwacyjnych. Populacje w uwzględnionych badaniach były zbliżone, jednakże w ocenie długookresowego stosowania FIN odnaleziono dane wyłącznie dla chorych otrzymujących w analizowanym okresie czasu fingolimod w wyższych dawkach niż 0,5 mg (ostatecznie wszyscy chorzy otrzymywali zalecaną dawkę, jednak nie w całym okresie podlegającym ocenie). Ponadto, część chorych uczestniczących w większości badań wykorzystanych do analizy, nie przyjmowała wcześniej leczenia na RRMS lub w publikacjach nie zamieszczono o tym żadnej informacji. Należy zaznaczyć też, że wykonanie wiarygodnego zestawienia danych dla długookresowej oceny bezpieczeństwa FIN względem komparatorów nie było możliwe. Ponadto, nie odnaleziono badań, na podstawie których możliwe byłoby odniesienie wyników badań eksperymentalnych do obserwacyjnych. W populacji RES RRMS w raporcie uwzględniono zarówno badania randomizowane jak i badania obserwacyjne. Niemniej jednak z uwagi na ocenę na podstawie rozbieżnych punktów końcowych oraz różniące się okresy obserwacji, porównanie wyników eksperymentalnych z praktyką kliniczną było utrudnione. Definicja populacji RES RRMS we wszystkich badaniach była spójna. Natomiast analiza profilu bezpieczeństwa w tej populacji została przedstawiona w szerszej populacji chorych (I linia leczenia). Co więcej porównanie dla natalizumabu obejmowało wszystkich chorych na RES RRMS bez wyodrębnienia grupy chorych JCV- (natalizumab stanowi komparator wyłącznie w tej podgrupie chorych).

Dla niniejszej analizy stwierdzono niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych dla populacji SOT RRMS, odnaleziono 8 rekordów opisujących badania kliniczne, w tym 3 zakończone (nieopublikowane), 3 badania rekrutujące chorych oraz 2 badania trwające, nierekrutujące chorych. Celem wszystkich wymienionych badań jest długookresowa ocena stosowania fingolimodu. Jednakże żadne nie było zaplanowane w celu porównania FIN względem wybranych komparatorów. Możliwe, że

---

publikacja tych badań pozwoliłaby na dokładniejszą ocenę długoterminowego działania opiniowanej technologii medycznej w najbliższej przyszłości. Z kolei dla populacji chorych na RES RRMS, odnaleziono 4 rekordy opisujące badania kliniczne, w tym 2 badania wstrzymane (z powodów powolnej rekrutacji chorych oraz z powodów biznesowych). Nie odnaleziono natomiast badań, które mogą w najbliższej przyszłości umożliwić porównanie bezpośrednie FIN względem komparatorów, których porównanie nie było możliwe w ramach niniejszej analizy (PegIFN beta, FD oraz GA). Warto pamiętać, iż grupa chorych na RES RRMS stanowi stosunkowo niewielką podgrupę wszystkich chorych na RRMS. Dlatego też ograniczona jest możliwość oceny tej specyficznej grupy chorych.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono liczne opracowania wtórne, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu. Opracowania te dotyczyły zarówno badań pierwotnych, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na nie spełnianie kryteriów włączenia (m.in. niewłaściwa populacja) jak i badań włączonych do analizy. Poniżej, wyniki niniejszej analizy odniesiono do wyników innych opracowań wtórnych, których cel był najbardziej spójny z tworzonym opracowaniem.

Analiza przeprowadzona na podstawie 3 odnalezionych opracowań wtórnych o najwyższej jakości, świadczy jednoznacznie o udowodnionej skuteczności fingolimodu w leczeniu chorych na RRMS. W przeglądzie *Tramacere 2015* [47] utworzono ranking terapii stosowanych u chorych na RRMS, na podstawie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii. Według autorów przeglądu, fingolimod razem z natalizumabem oraz alemtuzumabem stanowią najbardziej odpowiednią opcje terapeutyczną w zapobieganiu rzutów choroby. W większości z włączonych przeglądów wnioskowano o porównywalnej skuteczności fingolimodu w ocenie skuteczności względem pozostałych DMT oraz natalizumabu. W żadnym z przeglądów nie odnaleziono wyczerpujących danych dla długookresowego stosowania FIN. Natomiast w przeglądzie *Hegen 2016* [38], zwrócono uwagę na negatywny wpływ fingolimodu na redukcję liczby krążących limfocytów we krwi chorego, który może się pogłębiać wraz z długością stosowania leku. Na podstawie analizy przeprowadzonej w ramach oceny populacji SOT RRMS, zaobserwowano podobną zależność. Podczas analizy zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaobserwowano, że fingolimod w długoletniej terapii może powodować wzrost częstości występowania limfopenii oraz leukopenii. Niemniej jednak zdarzenia te nie występowały częściej niż u 20% chorych.

---

---

Wnioski ze wszystkich 19 włączonych do analizy przeglądów systematycznych są zbliżone oraz spójne z wnioskowaniem analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Co więcej w żadnym z odnalezionych przeglądów autorzy nie wskazują na ograniczenie czasowe stosowania fingolimodu. Dlatego też uznaje się, iż lek ten powinien być stosowany tak długo jak tylko wykazuje skuteczność, a jego profil bezpieczeństwa jest korzystny. Niemniej jednak celem żadnego z przeglądów nie była ocena chorych w populacji RES RRMS, dlatego też porównanie wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy z dostępnymi danymi literaturowymi nie jest możliwe.

Odnalezione badania kliniczne nie pozwoliły na wykonanie porównania ze wszystkimi technologiami opcjonalnymi. Niemniej jednak w populacji SOT RRMS porównanie przeprowadzono z BSC, FIN stosowanym w krótszym okresie czasu oraz z IFN beta-1b i GA, a w populacji RES RRMS z BSC, NAT oraz IFN beta. Należy wziąć pod uwagę, iż wszystkie leki z grupy DMT cechują się porównywalną skutecznością, która została wielokrotnie udowodniona w badaniach klinicznych, co zostało szczegółowo przeanalizowane m.in. w przeglądzie *CADTH 2013* [32] lub *Hadjigeorgiou 2013* [37]. Toteż wykazane zależności prawdopodobnie można rozszerzyć na pozostałe komparatory tj. PegIFN beta, fumaran dimetylu oraz IFN beta-1a (w populacji SOT RRMS) oraz PegIFN beta, fumaran dimetylu oraz octan glatirameru (w populacji RES RRMS).

Podczas wyboru komparatorów dla populacji SOT RRMS kierowano się przede wszystkim wynikami analizy aktualnej praktyki klinicznej oraz wytycznymi AOTMiT. Zniesienie ograniczenia czasowego dla fingolimodu w programie lekowym B.46, w ramach którego jest obecnie finansowany do 60 miesięcy spowoduje, że technologia ta będzie przejmowała udziały w rynku terapii takich jak: leki stosowane w ramach programu lekowego B.29 czy BSC. Należy jednak pamiętać o wydanej 2 czerwca 2016 roku rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 31/2016 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab). Prezes AOTMiT rekomenduje finansowanie natalizumabu w ramach programu lekowego B.46 bez ograniczenia czasowego (dotychczas do 60 miesięcy) oraz bez ograniczenia do populacji (jak dotąd finansowano leczenie tylko u chorych z brakiem przeciwciał anti-JCV). Powyższe ograniczenia refundacyjne są narzucone administracyjnie i nie odzwierciedlają istoty prowadzenia leczenia w grupie chorych na MS i ograniczają dostęp do leczenia chorym, którzy mogliby odnieść korzyści z terapii. Ekspertki wskazują, że powinna istnieć możliwość kontynuacji terapii u chorych, dla których leczenie NAT jest skuteczne. Przedłożone wraz z wnioskiem analizy wykazały, że natalizumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności i ma

---

---

stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo, chociaż brak jest danych klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie NAT z aktywnymi komparatorami, w szczególności z FIN. Mając na względzie wspomnianą rekomendację można przypuszczać, że w przyszłości natalizumab będzie stanowił alternatywę dla fingolimodu. Powyższe wnioski skłoniły do przeprowadzenia dodatkowej analizy, w której skonfrontowano długoterminowe działanie fingolimodu w porównaniu z natalizumabem. Wyniki dodatkowej analizy zamieszczono w załączniku (Rozdział 8.1).

Fingolimod jako jeden z niewielu ocenianych leków może być podawany choremu doustnie. Obecnie jedynie fumaran dimetylu dostępny jest w postaci doustnych kapsułek. Pozostałe leki aktualnie finansowane w populacji docelowej podaje się podskórnie lub dożylnie. Taki sposób przyjmowania leków, w szczególności w wieloletnim horyzoncie czasowym wiąże się z szeregiem trudności, w tym także przypuszczalnym wpływem na jakość codziennego życia chorych. Fingolimod swoją innowacyjnością ogranicza tę ingerencję. Co ważne, międzynarodowe jak i polskie wytyczne kliniczne odnoszą się do leków, tj. fumaran dimetylu, octan glatirameru, IFN beta oraz PegIFN beta jako do terapii zalecanych w ramach I linii leczenia chorych na RRMS o wysokiej aktywności. Natomiast w populacji chorych na RES RRMS oraz SOT RRMS wskazywane jest przede wszystkim stosowanie FIN lub NAT jako najbardziej odpowiedniego leczenia [2, 20, 22].

Ważnym aspektem leczenia chorych na RRMS jest czas trwania terapii. Aktualnie w Polsce jest on ograniczony i dla chorych z populacji docelowej wynosi 60 miesięcy (Program lekowy: *Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35) – Załącznik B.46.*). Ograniczenie to nie ma zasadności biorąc pod uwagę informacje zawarte w odnalezionych przeglądach systematycznych oraz omawianych w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [15] wytycznych klinicznych, w których to nie ogranicza się czasu podawania FIN. Ponadto, wyniki niniejszego przeglądu wskazują na utrzymującą się skuteczność fingolimodu w wieloletnim okresie obserwacji przy zachowanym korzystnym profilu bezpieczeństwa. Dlatego też uznaje się, iż całkowicie stosowne jest, również ze względów etycznych, zniesienie obecnie istniejącego ograniczenia czasowego w ramach proponowanego programu lekowego (projekt programu został dołączony do wniosku refundacyjnego).

---



## 7. Kierunki dalszych analiz

W Analizie problemu decyzyjnego na podstawie wstępnego przeglądu baz informacji medycznej, przedstawiono wstępne kierunki analiz: klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia. Po wykonaniu pełnej analizy klinicznej, czyli po przeprowadzeniu systematycznego przeszukania baz informacji medycznej, możliwe jest przedstawienie ostatecznych kierunków analizy ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia.

### 7.1. Analiza ekonomiczna

Celem analizy będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Gilenya® w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby).

Fingolimod porównany będzie z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, dla których możliwe było wykonanie porównań lub zestawień w ramach *Analizy klinicznej*, tj.:

- ⊗ w populacji SOT RRSM z interferonem beta (IFN) oraz octanem glatirameru (GA);
- ⊗ w populacji RES RRSM z natalizumabem (populacja JCV-) oraz interferonem beta.

Należy podkreślić, iż porównanie z BSC przedstawione w obydwu populacjach miało jedynie charakter analizy uzupełniającej i nie będzie uwzględniane w analizie ekonomicznej. BSC nie jest aktywnym komparatorem, a jedynie terapią paliatywną. Ponadto, w populacji SOT RRMS przedstawienie porównania opiniowanej technologii medycznej z fingolimodem stosowanym krótkoterminowo miało na celu wykazanie czy terapia ta jest niezmiennie skuteczna przy zachowanym korzystnym profilu bezpieczeństwa. Z kolei porównanie długoterminowego działania FIN względem NAT w tej populacji stanowiło jedynie uzupełnienie analiz z uwagi na fakt, że prawdopodobnie w przyszłości terapia ta będzie stanowiła alternatywę dla FIN – obecnie jednak nie jest komparatorem i nie będzie uwzględniana w analizie ekonomicznej.

Do oceny opłacalności stosowania leku Gilenya® względem powyższych komparatorów wykonana będzie analiza użyteczności kosztów (CUA<sup>57</sup>). Jej wynikiem jest inkrementalny

---

<sup>57</sup> ang. *cost-utility analysis* – analiza kosztów-użyteczności

współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR<sup>58</sup>), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY<sup>59</sup>).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowany będzie model Markowa, w którym uwzględnione będą dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględnione będą wszystkie istotne kategorie kosztów: leków, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty związane z przepisaniem i podaniem leków, koszty leczenia rzutów choroby oraz sprzętu medycznego i rehabilitacji. W obliczeniach uwzględnione będą założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme* – schemat podziału ryzyka).

Analiza przeprowadzona będzie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

## 7.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gilenya® w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby).

Rozpatrywane będą dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący będzie obrazował sytuację obecną, w której lek Gilenya® jest refundowany z budżetu płatnika publicznego zgodnie z obowiązującym opisem programu lekowego. W scenariuszu tym leczenie w ramach *Programu lekowego B.46* jest przerywane po maksymalnie 5 latach terapii, niezależnie od jej efektów, a ponadto w leczeniu chorych na szybko postępującą postać stwardnienia rozsianego stosowane są: NAT, interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu oraz leczenie wspomagające. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowana będzie sytuacja, w której leczenie lekiem Gilenya® będzie mogło być prowadzone bez

<sup>58</sup> ang. *incremental cost-utility ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

<sup>59</sup> ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość

---

ograniczeń czasowych oraz zakres refundacji zostanie rozszerzony tak, aby objąć leczeniem także chorych z szybko postępującą ciężką postacią choroby.

Liczebność populacji docelowej oraz wydatki płatnika publicznego oszacowane będą za pomocą kohortowego modelu Markova. Wykorzystane będą dane pochodzące z badań epidemiologicznych, stanowisk ekspertów-klinicystów, dane historyczne dotyczące refundacji leków stosowanych obecnie w leczeniu MS, a także dane z badań klinicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym przygotowanym w ramach *Analizy klinicznej*.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczone będą na podstawie: kosztu leków, kosztu monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztu związanego z przepisaniem i podaniem leków, kosztu leczenia rzutów choroby, kosztów sprzętu medycznego i rehabilitacji oraz kosztu leczenia PML. Wydatki płatnika publicznego (i łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów) przedstawione będą w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS. Analizę wpływu na budżet wykonana będzie z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęty będzie 5-letni horyzont czasowy, a dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzona będzie analiza wrażliwości.

## 8. Załączniki

### 8.1. Analiza dodatkowa – porównanie FIN vs NAT w populacji SOT RRMS

Dodatkową analizę przeprowadzono dla porównania fingolimodu stosowanego długoterminowo względem natalizumabu także stosowanego długoterminowo. Natalizumab nie stanowi komparatora dla ocenianej w analizie populacji SOT RRMS. Ze względu jednak na fakt, iż natalizumab uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT odnośnie zniesienia ograniczenia czasu leczenia w programie lekowym B.46. i można się spodziewać, że w przyszłości lek ten może być finansowany dopóki terapia jest skuteczna, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej analizy, w której skonfrontowano obydwie terapie.

Ze względu na to, że niniejsza część analizy nie stanowi głównego źródła wnioskowania o skuteczności fingolimodu, dane nie zostały pozyskane w wyniku przeglądu systematycznego.

---

---

Analizę przeprowadzono wykorzystując wyniki badań opublikowane w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dla natalizumabu (AWA 2016 [51]).

Poniżej przedstawiono zestawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla FIN i NAT. Dane dla FIN pochodzą z włączonych do głównej części analizy badań: *LONGTERMS* (publikacja *Montalban 2015*) oraz *Kappos 2014*, natomiast dane dla NAT pochodzą z badań *TOP*, *Prosperini 2015* oraz *STRATA MS*, których wyniki opublikowano w *AWA 2016*. Nie uwzględniano dodatkowych nieopublikowanych danych dla badania *LONGTERMS* pochodzących z *AWA 2016*, w celu zachowania spójności z główną częścią analizy, w której włączano wyłącznie badania pełnotekstowe.

Wspomniane 3 badania dla NAT są obserwacyjne, prospektywne, wielośrodkowe i wg klasyfikacji AOTMiT należą do kategorii IVA. Charakterystykę badań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 165.**  
**Charakterystyka badań analizowanych w dokumencie AWA 2016**

Badanie <i>TOP</i>	Badanie <i>Prosperini 2015</i>	Badanie <i>STRATA MS</i>
<p>Badanie otrzymało środki finansowe od firmy Biogen Idec. Wzięli w nim udział chorzy z RRMS, którzy przed włączeniem do badania nie otrzymali więcej niż 3 dawki NAT. Większość chorych otrzymywała wcześniej DMT (ponad 90%). Wszystkim chorym podawano NAT w dawce 300 mg i.v. co 4 tygodnie, a okres obserwacji trwał do 69 miesięcy (wyniki przedstawiono dla 60 miesięcy). Ocenie poddano profil bezpieczeństwa, rzuty choroby oraz progresję choroby na podstawie skali EDSS. W skali NICE badanie oceniono na 7 spośród 8 punktów. Z badania utracono 15% chorych. W niniejszej analizie uwzględniono punkty końcowe wspólne z badaniem <i>LONGTERMS</i>.</p>	<p>Badanie nie miało zewnętrznego źródła finansowania. Włączano chorych z RRMS, którzy otrzymywali NAT (w standardowej dawce i schemacie podawania) przez co najmniej 2 lata i nie obserwowano u nich pogorszenia niesprawności. Brak danych o wcześniejszym leczeniu. Oceniano 2 grupy chorych, jedna z nich przyjmowała natalizumab przez 6 lat (72 mies.), natomiast druga przerwała leczenie natalizumabem. W publikacji oceniano rzuty choroby, progresję choroby na podstawie skali EDSS i odsetek chorych z JCV. W skali NICE badanie oceniono na 6 spośród 8 punktów. Z badania utracono 23% chorych. W niniejszej analizie uwzględniono dane dla grupy kontynuującej leczenie NAT oraz punkty końcowe wspólne z badaniem <i>LONGTERMS</i>.</p>	<p>Badanie otrzymało finansowanie od firmy Biogen Idec. Do badania włączono chorych uczestniczących wcześniej w innych badaniach klinicznych (<i>AFFIRM</i>, <i>SENTINEL</i>, <i>GLANCE</i> oraz <i>STARS</i>), jednak warunkiem uczestnictwa było zakończenie terapii lekami immunosupresyjnymi i innymi lekami immunomodulującymi. W publikacji nie podano informacji o wcześniejszym leczeniu. Chorzy poddani byli leczeniu NAT w dawce 300 mg i.v. co 4 tygodnie oraz obserwacji do 85 miesięcy (wyniki przedstawiono dla 72 miesięcy). W skali NICE badanie oceniono na 7 spośród 8 punktów. Oceniano rzuty choroby, progresję choroby na podstawie skali EDSS i profil bezpieczeństwa. Z badania utracono 31% chorych. W niniejszej analizie uwzględniono dane dla grupy, która w poprzednich badaniach klinicznych również przyjmowała NAT oraz punkty końcowe wspólne z badaniem <i>LONGTERMS</i>.</p>

Ostatecznie wykonano zestawienie danych dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ rzuty choroby (ARR i prawdopodobieństwo braku rzutu choroby);
- ⊗ progresja choroby (redukcja i postęp niesprawności na podstawie EDSS);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane).

W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa, podobnie jak w głównej części analizy, dla zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wykorzystano tylko te zdarzenia, które przez EMA zostały określone, jako zdarzenia o stwierdzonym istotnym ryzyku (ang. *important identified risks*) lub o potencjalnym istotnym ryzyku (ang. *important potential risks*).

Jakość danych pochodzących z badań dla natalizumabu (badania *TOP*, *Prosperini 2015* oraz *STRATA MS* zaprezentowane w dokumencie *AWA 2016*) oceniono jako niską. Wszystkie badania są obserwacyjne, więc zgodnie z zaleceniami GRADE jakość danych z nich pochodząca została oceniona jako niska. W związku z tym, że na podstawie tych badań wykonano zestawienie danych z pojedynczych grup chorych, jakość danych z takiego

zestawienia należy ocenić jako bardzo niską. Przyczyną takiej oceny jest fakt, iż jakość danych z tych badań oceniono jako niską, a zestawiane dane pochodziły z badań o bardzo różnej metodyce (obserwacyjne oraz przedłużenia badań eksperymentalnych).

Wagę punktów końcowych związanych z rzutami choroby oraz progresją choroby, a także oceną profilu bezpieczeństwa oceniono jako krytyczną, ponieważ mają kluczowe znaczenie w ocenie skuteczności leczenia.

Zestawienia przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

## 8.1.1. Skuteczność

### 8.1.1.1. Rzuty choroby

W zestawieniu danych z badań dla FIN i NAT ocenie poddano współczynnik ARR oraz prawdopodobieństwo braku rzutu choroby.

Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że fingolimod redukuje roczną częstość rzutów z porównywalną skutecznością względem natalizumabu, a prawdopodobieństwo braku rzutu choroby także uznano za zbliżone.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższych tabelach.

**Tabela 166.**  
**Roczna częstość rzutów**

ARR Współczynnik (SD)	Fingolimod	<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)</b>						
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 0,18 (b/d)						
	Natalizumab	<b>badanie TOP (publikacja AWA 2016)</b>						
		NAT 300 mg (N=4821) 0,31 (b/d)						
		<b>badanie Prosperini 2015 (publikacja AWA 2016)</b>						
		NAT (b/d) (N=196) 0,03 (b/d)						
<b>badanie STRATA MS (publikacja AWA 2016)</b>								
NAT 300 mg (N=709) 0,13 (b/d)								
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	72	>84
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

**Tabela 167.**  
**Prawdopodobieństwo braku rzutu choroby**

Brak rzutu choroby Średnia % (95% CI)	Fingolimod	<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)</b>						
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 55-66 (b/d)						
	Natalizumab	<b>badanie TOP (publikacja AWA 2016)</b>						
		NAT 300 mg (N=4821) 44,4 (b/d)						
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	72	>84
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

### 8.1.1.2. Progresa choroby

Ocena progresji choroby za pomocą skali EDSS wykazała, że fingolimod i natalizumab mogą być porównywalnie skutecznymi technologiami. W badaniach dla NAT obserwowano wyższy odsetek chorych u których niesprawność uległa redukcji oraz niższy odsetek chorych z postępowaniem niesprawności. Pomimo tego, przy uwzględnieniu faktu, iż badania dla NAT przeprowadzono w krótszym okresie obserwacji a choroba ma charakter postępujący, można przypuszczać, że w dłuższym horyzoncie czasowym wyniki dla chorych przyjmujących NAT uległyby pogorszeniu.

Szczegóły zaprezentowano w poniższych tabelach.

**Tabela 168.**  
**Redukcja niesprawności na podstawie EDSS**

Redukcja niesprawności (obniżenie o $\geq 1/1,5$ pkt w EDSS) n (%)	Fingolimod	<b>badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)</b>						
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=b/d) b/d (4,7)						
	Natalizumab	<b>badanie TOP (publikacja AWA 2016)</b>						
		NAT 300 mg (N=4797) 1295 (27,0)						
		<b>badanie Prosperini 2015 (publikacja AWA 2016)</b>						
NAT (b/d) (N=196) 36 (18,4)								
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	72	>84
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

**Tabela 169.**  
**Postęp niesprawności na podstawie EDSS**

Postęp niesprawności (podwyższenie o $\geq 1/1,5$ pkt w EDSS) n (%)	Fingolimod	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )						
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=b/d) b/d (21,1)						
	Natalizumab	badanie <i>TOP</i> (publikacja <i>AWA 2016</i> )						
		NAT 300 mg (N=4797) 672 (14,0)						
		badanie <i>Prosperini 2015</i> (publikacja <i>AWA 2016</i> )						
		NAT (b/d) (N=196) 17 (8,7)						
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	72	>84
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

### 8.1.2. Profil bezpieczeństwa

Zestawienie częstości występowania zgonów u chorych przyjmujących FIN i NAT wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa obydwu terapii. Zgony odnotowywano z podobną niską częstością we wszystkich analizowanych badaniach.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 170.**  
**Częstość występowania zgonów**

Zgon n (%)	Fingolimod	przedłużenie badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> , <i>Saida 2012</i> i <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )						
		FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3 416) 12 (0,4)						
	Natalizumab	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )						
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 1 (0,4)*						
		badanie <i>TOP</i> (publikacja <i>AWA 2016</i> )						
		NAT 300 mg (N=4821) 9 (0,2)						
		badanie <i>STRATA MS</i> (publikacja <i>AWA 2016</i> )						
		NAT 300 mg (N=1094) 3 (0,3)						
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	69	>84
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna								



\*chory przez większość czasu leczenia przyjmował FIN w dawce 1,25 mg, zgon spowodowany był wypadkiem drogowym

Na podstawie odnalezionych badań można przypuszczać, iż profil bezpieczeństwa FIN i NAT jest zbliżony. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u podobnego odsetka chorych w badaniach *Kappos 2014* i *STRARA MS*. Podczas analizy danych w poniższej tabeli należy uwzględnić różnice w okresie obserwacji i fakt, że w dłuższym horyzoncie zdarzenia niepożądane mogą występować częściej.

**Tabela 171.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem**

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem n (%)	Fingolimod	przedłużenie badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> , <i>Saida 2012</i> i <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )						
		FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 572 (16,7)						
		badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )						
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 76 (27,0)						
	Natalizumab	badanie <i>STRATA MS</i> (publikacja <i>AWA 2016</i> )						
		NAT 300 mg (N=1094) 205 (18,7)						
		badanie <i>TOP</i> (publikacja <i>AWA 2016</i> )						
		NAT 300 mg (N=4821) 388 (8,0)						
OBS [mies.]	12	24	36	48	69	72	>84	
<b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

Analiza poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych potwierdza wyciągnięte wcześniej wnioski. Profil bezpieczeństwa fingolimodu i natalizumabu jest zbliżony w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń takich jak: zakażenia, zakażenia układu moczowego, czerniaka złośliwego, raka piersi, raka podstawnokomórkowego skóry, podwyższonych wyników prób wątrobowych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższych tabelach.

**Tabela 172.**  
**Częstość występowania ciężkich zakażeń**

Ciężkie zakażenia n (%)	Fingolimod	przedłużenie badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> , <i>Saida 2012</i> i <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )						
		FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 109 (3,2)						
	Natalizumab	badanie <i>TOP</i> (publikacja <i>AWA 2016</i> )						
		NAT 300 mg (N=4821) 93 (1,9)						
OBS [mies.]		12	24	36	48	69	72	>84
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

**Tabela 173.**  
**Częstość występowania ciężkich zakażeń układu moczowego**

Ciężkie zakażenia układu moczowego n (%)	Fingolimod	przedłużenie badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> , <i>Saida 2012</i> i <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )						
		FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 7 (0,2)						
	Natalizumab	badanie <i>STRATA MS</i> (publikacja <i>AWA 2016</i> )						
		NAT 300 mg (N=1094) 13 (1,2)						
OBS [mies.]		12	24	36	48	69	72	>84
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

**Tabela 174.**  
**Częstość występowania ciężkiego czerniaka złośliwego**

Ciężki czerniak złośliwy n (%)	Fingolimod	przedłużenie badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> , <i>Saida 2012</i> i <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
		FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 8 (0,2)							
	Natalizumab	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )							
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 3 (1,1)							
OBS [mies.]	OBS [mies.]	12		24	36	48	69	72	>84
		GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

**Tabela 175.**  
**Częstość występowania ciężkiego raka piersi**

Ciężki rak piersi n (%)	Fingolimod	przedłużenie badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> , <i>Saida 2012</i> i <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	Fingolimod	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 10 (0,3)							
Natalizumab	Natalizumab	badanie <i>TOP</i> (publikacja <i>AWA 2016</i> )							
		NAT 300 mg (N=4821) 7 (0,1)							
OBS [mies.]	OBS [mies.]	12		24	36	48	69	72	>84
		GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

**Tabela 176.**  
**Częstość występowania ciężkiego raka podstawnomórkowego skóry**

Ciężki rak podstawnomórkowy skóry n (%)	Fingolimod	przedłużenie badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> , <i>Saida 2012</i> i <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
		FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 43 (1,3)							
	Natalizumab	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i> )							
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 3 (1,1)							
OBS [mies.]	Fingolimod	badanie <i>STRATA MS</i> (publikacja <i>AWA 2016</i> )							
		NAT 300 mg (N=1094) 5 (0,5)							
	Natalizumab	badanie <i>TOP</i> (publikacja <i>AWA 2016</i> )							
		NAT 300 mg (N=4821) 1 (<0,1)							
		12	24	36	48	69	72	>84	
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

**Tabela 177.**  
**Częstość występowania ciężkich przypadków podwyższonych wyników prób wątrobowych**

Ciężkie przypadki podwyższonych wyników prób wątrobowych n (%)	Fingolimod	przedłużenie badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> , <i>Saida 2012</i> i <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i> )							
	Fingolimod	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 2 (>0,1)							
Natalizumab	Natalizumab	badanie <i>TOP</i> (publikacja <i>AWA 2016</i> )							
	Natalizumab	NAT 300 mg (N=4821) 7 (0,1)							
OBS [mies.]		12	24	36	48	69	72	>84	
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

### 8.1.3. Podsumowanie

Wyniki zestawienia danych dla oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu i natalizumabu świadczą o porównywalnym działaniu tych technologii medycznych. Wykazano, że obydwie terapie skutecznie redukują roczną częstość rzutów a ich profil bezpieczeństwa jest korzystny.

## 8.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 178

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<b>SOT RRMS</b>							
An Investigator-initiated, Multicenter, Phase IV, Open-label Study to Evaluate the Biological Basis for Disease Progression in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Patients Treated in Routine Practice With Gilenya® for 5 Years	NCT02137707	Rekrutacja chorych	McGill University	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena związku pomiędzy postępowaniem choroby a markerami biologicznymi u chorych z RRMS przyjmujących fingolimod	Listopad 2012	Planowana na czerwiec 2020
A Single Arm, Open-label, Multicenter Study Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod (FTY720) Administered Orally Once Daily in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis	NCT01201356	Trwające, nierekrutujące chorych	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, jednoramienne	Zebranie długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa u chorych z RRMS przyjmujących fingolimod	Wrzesień 2010	Planowana na październik 2018

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Long Term, Multicenter, Non-interventional, Observational Study Monitoring Long-term Safety and Effectiveness of Fingolimod 0.5 mg in Patients With Multiple Sclerosis Who Have Participated in the Fingolimod Clinical Development Program	NCT01281657	Zakończone, nieopublikowane	Novartis	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Zebrańie długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, w szczególności w odniesieniu do praktyki klinicznej	Luty 2011	Lipiec 2012
Long-term, Open-label, Multicenter Study Assessing Long-term Cardiovascular Risks in Patients Treated With Fingolimod	NCT02232061	Rekrutujące chorych	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, jednoramienne	Ocena ryzyka rozwoju długoterminowych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z RRMS, u których podczas stosowania fingolimodu odnotowano ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe	Wrzesień 2014	Planowana na lipiec 2020
Fingolimod Real World Experience: the French Grand-Est Cohort	NCT02799199	Zakończone, nieopublikowane	CHU de Reims	Obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu u chorych na MS we wschodniej Francji	Wrzesień 2014	Październik 2015

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Long-term Follow up of Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Enrolled in the Multicenter, Single-arm, Open-label Biobank Study (CFTY720DDE01), to Investigate Changes in Biomarkers After 48 Months of Treatment With 0.5 mg Fingolimod (FTY720)	NCT02720107	Rekrutujące chorych	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, jednoramienne	Ocena statusu immunologicznego chorych z RRMS przyjmujących fingolimod przez co najmniej 48 miesięcy uczestniczących w 6-miesięcznym badaniu NCT01310166	Maj 2016	Planowana na październik 2016
Long-term Follow-up at 10 Years of Patients Enrolled in the Fingolimod Phase II Program in Relapsing Multiple Sclerosis (ACROSS study)	NCT02307838	Zakończone, nieopublikowane	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, jednoramienne	Zebranie 10-letnich danych dla około 90% chorych uczestniczących w badaniu FTY720D2201	Czerwiec 2014	Grudzień 2015
A 3-year Multi-center Study to Describe the Long Term Changes of Optical Coherence Tomography (OCT) Parameters in Patients Under Treatment With Gilenya®	NCT01705236	Rekrutujące chorych	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, jednoramienne	Opis długotrwałych zmian parametrów badanych podczas optycznej koherentnej tomografii oka u chorych z RRMS leczonych fingolimodem	Sierpień 2012	Planowana na czerwiec 2018

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<b>RES RRMS</b>							
A 21-week, Multicenter, Open Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability Profile of the Combination of a SSRI <sup>60</sup> or SNRI <sup>61</sup> Antidepressive Therapy With Oral Fingolimod in the Treatment of RRMS Patients With Mild to Moderate Depression	NCT01436643	Wstrzymane z powodu powolnej rekrutacji chorych	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, z trzema równoległymi grupami, otwarte	Ocena bezpieczeństwa i tolerancji fingolimodu u chorych z RRMS (w tym RES RRMS)	Listopad 2011	Wrzesień 2013
A 4-month, Prospective, Open-label, Multi-center Phase IV Study to Assess Response to Fingolimod Initiation According to Coping Profile in Adult Patients With Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis in France (GRACE study)	NCT01420055	Zakończone, nieopublikowane	Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne, jednoramienne	Ocena reakcji na rozpoczęcie leczenia fingolimodem w odniesieniu do profilu zachowawczego u chorych z RRMS o wysokiej aktywności (w tym RES RRMS)	Sierpień 2011	Czerwiec 2013

<sup>60</sup> ang. *selective serotonin reuptake inhibitor* – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny

<sup>61</sup> ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny



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	Wstrzymane z powodów biznesowych	Biogen	RCT, otwarte	Ocena skuteczności fingolimodu względem natalizumabu w czasie 52 tygodni u chorych z aktywną postacią RRMS (w tym RES RRMS)	Listopad 2014	Maj 2016
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	Rekrutujące chorych	University Hospital, Toulouse	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu względem natalizumabu u chorych z RES RRMS oraz SOT RRMS	Listopad 2013	Planowana na październik 2016
A 12-month, Prospective, Randomized, Active-controlled, Open-label Study to Evaluate the Patient Retention of Fingolimod vs. Approved First-line Disease Modifying Therapies in Adults With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (PREFERMS)	NCT01623596	Zakończone, nieopublikowane	Novartis Pharmaceuticals	RCT, otwarte	Ocena retencji, skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa fingolimodu względem DMT (IFN beta oraz GA) u chorych na RRMS (w tym chorych uprzednio nieleczonych) w 12-miesięcznym okresie obserwacji.	Czerwiec 2012	Lipiec 2015

Data wyszukiwania: 31.01.2017 r.

### 8.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 179.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	"Multiple sclerosis" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis disseminated" OR "sclerosis multiplex" OR "Relapsing remitting" OR "Relapsing-remitting" OR "Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing" OR MS OR SM OR RRMS	348 083	43 789	424 938
#2	"fingolimod" OR "fty 720" OR "fty-720" OR "fty720" OR gilenya OR gilenia	2 328	363	5 516 <sup>^</sup>
#3	#1 AND #2	1 115	284 <sup>^</sup>	2 947
#4	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	12 504 927	n/d	12 936 686 <sup>^^</sup>
#5	#3 AND #4	748	n/d	2 144

<sup>^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap) – 246, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 38 (I etap)

<sup>^^</sup>tn

<sup>^^^</sup>pt

Data wyszukiwania: 17.01.2017 r.

**Tabela 180.**

**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]
#1	"Multiple sclerosis" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis disseminated" OR "sclerosis multiplex" OR "Relapsing remitting" OR "Relapsing-remitting" OR "Remitting-Relapsing" OR "Remitting Relapsing" OR MS OR SM OR RRMS	346 331	43 779	425 459
#2	"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 "β 1a interferon" OR "β1a interferon" OR "Interferon-β 1a" OR "β-1a Interferon" OR "Interferon β 1a" OR "β 1a IFN" OR "β1a IFN" OR "β-1a IFN" OR "IFN-β 1a" OR "beta-1a IFN" OR "beta 1a IFN" OR "IFN-beta1a" OR "IFN beta1a" OR "beta1a IFN" OR "beta-1a IFN" OR "IFN β 1a" OR avonex OR rebif OR "rifn beta"	2 916	860	4 833 <sup>^^</sup>
#3	"Interferon beta-1b" OR "Interferon beta 1b" OR "Interferon beta1b" OR "Interferon-beta1b" OR "Interferon β 1b" OR "IFN-β 1b" OR "IFN β 1b" OR "IFN-beta1b" OR "IFN beta1b" OR "Beta-IFN-1b" OR "beta 1b interferon" OR "beta1b interferon" OR "beta-1b interferon" OR "β 1b interferon" OR "β1b interferon" OR "β-1b interferon" OR "β 1b IFN" OR "β1b IFN" OR "β-1b IFN" OR "beta1b IFN" OR "beta 1b IFN" OR "beta-1b IFN" OR "beta 1b IFN" OR "Ser(17) IFN-beta" OR "Serine(17) Interferon Beta" OR "IFN-Beta Ser" OR Betaseron OR "Beta-Seron" OR "Beta Seron" OR Extavia OR Betaferon OR beneseron OR "recombinant 17 serine interferon beta" OR "recombinant beta1b interferon" OR "recombinant interferon beta 1b" OR "recombinant interferon beta-1b" OR "rifn beta-1b" OR "sh 579" OR sh579 OR "sh-579" OR "zk 157046" OR zk157046 OR "zk-157046"	1 682	349	3 383 <sup>^^</sup>
#4	"peginterferon beta-1a" OR "peginterferon beta 1a" OR "peginterferon beta1a" OR "peginterferon β 1a" OR "peginterferon β-1a" OR "peginterferon β1a" OR "polyethylene glycol-interferon-beta-1a" OR "polyethylene glycol-interferon beta-1a" OR "polyethylene glycol-interferon beta 1a" OR "PEG IFN-beta-1a" OR "PEG IFN beta-1a" OR "PEG IFN-beta 1a" OR "PEG IFN beta 1a" OR "PEG IFN β 1a" OR Plegridy OR "beta 1a peginterferon" OR "beta1a peginterferon" OR "beta-1a peginterferon" OR "β 1a peginterferon" OR "biib 017" OR "biib-017" OR biib017 OR "pegylated human interferon beta 1a" OR "pegylated human interferon beta-1a" OR "pegylated interferon beta 1a" OR "pegylated interferon beta-1a" OR "pegylated interferon beta1a"	72	76	186 <sup>^^</sup>

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#5	"dimethyl fumarate" OR dimethylfumarate OR "BG 00012" OR BG00012 OR "BG-00012" OR Tecfidera OR Panaclar OR Psorinovo OR Fumaderm OR "FAG 201" OR FAG201 OR "FAG-201" OR "BG 12" OR BG12 OR "BG-12"	877	258	1 932 <sup>^^</sup>
#6	glatiramer OR Copaxone OR "TV 5010" OR TV5010 OR "TV-5010" OR "Cop 1" OR "copolymer 1" OR "copolymer cop 1" OR "copolymer I" OR glatopa OR remurel	1 894	538	4 347 <sup>^^</sup>
#7	natalizumab OR Antegren OR Tysabri OR "an 100226" OR "an-100226" OR an100226	1 900	302	5 068
#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	7 414	1 804 <sup>^</sup>	14 099
#9	random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask*	12 446 801	n/d	12 933 099 <sup>^^^</sup>
#10	#1 AND #8 AND #9	3 731	n/d	7 628

<sup>^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL=1643

<sup>^^</sup>tn

<sup>^^^</sup>pt

Data wyszukiwania: 21.12.2016 r.

## 8.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 181.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	Fingolimod OR Gilenya	26
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Fingolimod OR Gilenya	736
<b>FDA</b> <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Fingolimod OR Gilenya	72
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	Fingolimod OR Gilenya	2
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	Fingolimod OR Gilenya	87
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>	Fingolimod OR Gilenya	43
<b>URPLWMIPIB*</b> <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Fingolimod	6
	Gilenya	9

\* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data przeszukania: 19.01.2017 r.

## 8.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 182.

Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania fingolimodu u chorych z SOT RRMS lub RES RRMS

Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
CADTH 2013 [32]	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR: 10/11 (przeгляд systematyczny wysokiej jakości)	Bazy: MEDLINE (przez Ovid), Embase (przez Ovid), PubMed Pierwsze wyszukiwanie: 9 listopada 2012 r. Ostatnie wyszukiwanie: październik 2013 r.	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej leków DMT u chorych na RRMS.	30 badań RCT, w tym 3 badania dla FIN 0,5 mg w populacji RRMS (w badaniach uczestniczyli także chorzy z RES RRMS). <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u> ⊗ badanie <i>FREEDOMS</i> ; ⊗ badanie <i>TRANSFORMS</i> .	Wyniki przeglądu oraz NMA (ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa) sugerują, iż wszystkie leki modyfikujące przebieg choroby w porównaniu z brakiem leczenia prowadzą do istotnej statystycznie redukcji ARR u chorych: w przypadku FIN jest to redukcja o około 50%. Z uwagi na rozbieżności między analizowanymi badaniami (np. długość okresu obserwacji), różnice między poszczególnymi lekami należy interpretować z dużą ostrożnością. Profil bezpieczeństwa był specyficzny dla stosowanego leczenia. Rodzaj terapii powinien być dobierany indywidualnie do chorego.

Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie waz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
<i>Correale 2015</i> [33]	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Skala AMSTAR: 2/11 (przegląd systematyczny niskiej jakości)</p>	<p>PubMed (styczeń 2015 r.)</p> <p>Materiały konferencyjne (2012-2014 r.)</p>	Ocena fingolimodu w leczeniu populacji latynoamerykańskich chorych na MS.	<p>7 badań, w tym 1 badanie zbiorcze (oceniające podgrupę latynoamerykańskich chorych z badań <i>FREEDOMS</i>, <i>FREEDOMS II</i> oraz <i>TRANSFORMS</i>), 3 badania eksperymentalne, otwarte oraz 3 badania obserwacyjne (w tym 2 retrospektywne i 1 prospektywno-retrospektywne).</p> <p><u>Do przeglądu nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria do niniejszej analizy.</u></p>	Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania FIN jest zbliżona u chorych rasy latynoamerykańskiej względem ogólnej populacji. FIN powinien być rozważany jako skuteczna opcja terapeutyczna w leczeniu tej grupy chorych.
<i>Del Santo 2012</i> [34]	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Skala AMSTAR: 2/11 (przegląd systematyczny niskiej jakości)</p>	<p>Medline przez PubMed (25 lipca 2011 r.)</p>	Ocena głównych metod leczenia chorych na RRMS, w tym FIN (na podstawie metaanalizy sieciowej).	<p>10 badań RCT, w tym 2 badania dla FIN (w badaniach uczestniczyli także chorzy z RES RRMS).</p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (uwzględniającej porównania bezpośrednie oraz pośrednie) stwierdzono większą efektywność FIN względem innych leków stosowanych w leczeniu MS – jedynie brak różnic stwierdzono w porównaniu do NAT.

Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
<p><i>English 2015</i> [35]</p>	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR: 2/11 (przegląd systematyczny niskiej jakości)</p>	<p>Medline (styczeń 2000 – grudzień 2014 r.) Badania trwające lub nieopublikowane (clinicaltrials.gov oraz www.fda.gov)</p>	<p>Ocena profilu bezpieczeństwa, skuteczności oraz efektywności kosztowej DMT, zatwierdzonych przez FDA, stosowanych u chorych na MS od 2010 roku.</p>	<p>Włączono badania dla 5 nowo zarejestrowanych leków oraz 1 leku o nowej formie podania, w tym 3 badania dla FIN wraz z ich przedłużeniami (łącznie 7 publikacji). <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS II</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	<p>FIN może być opcjonalną terapią dla chorych na RRMS o wysokiej aktywności oraz u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie terapii stosowanych zwyczajowo. Wykazano skuteczność FIN względem placebo w odniesieniu do zapobiegania występowania rzutów choroby. Wybór terapii u chorego powinien zależeć od indywidualnych preferencji, kosztów, ryzyka oraz potencjalnych korzyści związanych ze stosowaniem danego leku.</p>



Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
Fogarty 2016 [36]	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IA</p> <p>Skala AMSTAR: 6/11 (przegląd systematyczny umiarkowanej jakości)</p>	<p>Embase, Medline przez PubMed, CENTRAL Cochrane Library oraz FDA i EMA</p> <p>(data ostatniego wyszukiwania: marzec 2016 r.).</p>	<p>Ocena skuteczności DMT w odniesieniu do redukcji ryzyka występowania rzutów choroby oraz progresji niesprawności (na podstawie metaanalizy sieciowej).</p>	<p>28 badań RCT, w tym 4 badania dla FIN 0,5 mg w populacji RRMS (w badaniach uczestniczyli także chorzy z RES RRMS).</p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS II</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	<p>Fingolimod w porównaniu z placebo prowadzi do istotnej statystycznie poprawy w zakresie ARR oraz progresji choroby potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach. Spośród terapii podawanych doustnie, stosowanie FIN oraz fumaranu dimetylu prowadzi do uzyskania najwyższych wskaźników ARR. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej uwzględniającej porównania pośrednie oraz bezpośrednie. Wyniki metaanalizy nie mogą stanowić substytutu prawidłowo zaprojektowanego badania RCT i należy je interpretować z dużą ostrożnością. Niemniej jednak metaanaliza ta umożliwia ocenę terapii, dla których nie powstały badania porównujące je bezpośrednio.</p>

Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie waz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
<p><i>Hadjigeorgiou 2013 [37]</i></p>	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR: 4/11 (przegląd systematyczny niskiej jakości)</p>	<p>PubMed oraz Cochrane Central Register (do 12. listopada 2012 r.)</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii zatwierdzonych w leczeniu MS do listopada 2012 roku (na podstawie metaanalizy sieciowej).</p>	<p>48 publikacji oceniających 10 terapii w leczeniu chorych na MS. <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	<p>Na podstawie metaanalizy sieciowej wykazano zbliżoną skuteczność wszystkich ocenianych interwencji. Natomiast w ocenie profilu bezpieczeństwa dostępne dane nie były wystarczające do przeprowadzenia właściwych oszacowań, chociaż zaobserwowano niższą tolerancję FIN względem NAT. Wnioski na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej należy interpretować z dużą ostrożnością, szczególnie z uwagi na heterogeniczność długości okresów obserwacji w badaniach (od 6 do 24 miesięcy), metodyki badań oraz danych dotyczących charakterystyki chorych (zaawansowanie objawów choroby, czynniki prognostyczne). Według autorów przeglądu, wszystkie powyższe ograniczenia mogły przyczynić się do przeszacowania wyników metaanalizy. Na podstawie metaanalizy nie wykazano jednoznacznej przewagi którejkolwiek z ocenianych interwencji. Wybór odpowiedniej terapii zależy od wielu czynników.</p>

Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie waz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
<i>Hegen 2016</i> [38]	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Skala AMSTAR: 0/11 (przeгляд systematyczny niskiej jakości)</p>	PubMed (do 24. sierpnia 2016 r.)	Ocena wpływu biomarkerów na odpowiedź kliniczną oraz ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu aktualnie zatwierdzonych leków w terapii MS.	<p>Włączono publikacje dla 9 leków, w tym 3 publikacje dla FIN, w tym informacje zawarte w dokumencie wydanym przez EMA (ChPL Gilenya®).</p> <p>Do niniejszej analizy włączono ChPL Gilenya®.</p>	<p>Fingolimod prowadzi do istotnej redukcji liczby krążących limfocytów. Terapia FIN związana jest z występowaniem zakażenia wirusa VZV (w badaniach klinicznych wykazano wyższy wskaźnik zakażeń VZV względem PLC: 11 vs 6 przypadków na 1 000 pacjentolat). Podobne wyniki dla FIN otrzymano w badaniach dla przedłużonego okresu obserwacji oraz w badaniach postmarketingowych.</p> <p>Zaobserwowano przypadek zgonu u chorego leczonego FIN, którego seropozytywność stwierdzono przed rozpoczęciem terapii. Pomimo oczywistych dowodów świadczących o konieczności określenia statusu obecności wirusa VZV u chorego, brakuje dowodów do stwierdzenia zależności zwiększonego ryzyka zakażenia u chorych seropozytywnych względem chorych seronegatywnych.</p>

Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie waz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
<p><i>Hutchinson 2014 [39]</i></p>	<p>Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR: 8/11 (przegląd systematyczny umiarkowanej jakości)</p>	<p>Medline, Embase, Cochrane Library (1 stycznia 1960 – 15 listopada 2012 r.) materiały konferencyjne od 2009 do 2012 r. oraz badania nieopublikowane (data wyszukiwania: 5 kwietnia 2012 r.)</p>	<p>Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa fumaranu dimetylu względem innych DMT zatwierdzonych do stosowania u chorych na RRMS (na podstawie mieszanego porównania pośredniego).</p>	<p>27 badań RCT, w tym 4 badania dla FIN 0,5 mg w populacji RRMS (w badaniach uczestniczyli także chorzy z RES RRMS). <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS II</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	<p>W oparciu o wyniki przeprowadzonej metaanalizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa fumaranu dimetylu względem innych terapii stosowanych w RRMS, stosunek korzyści do ryzyka został uznany za bardziej korzystny w porównaniu do FIN. Znaczący wpływ na uzyskane wyniki miał profil bezpieczeństwa fingolimodu, którego stosowanie wiąże się z występowaniem zdarzeń kardiologicznych u chorych. Jednakże należy zwrócić uwagę, iż analiza przeprowadzona w przeglądzie dotyczy szerszej populacji chorych (zarówno w I jak i w II linii leczenia). Dodatkowo metaanaliza została przeprowadzona pomimo zidentyfikowania szeregu ograniczeń związanych z heterogenicznością populacji, metodyki badań oraz okresów obserwacji w badaniach.</p>

Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie waz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
<p><i>La Mantia 2016 [40]</i></p>	<p>Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR: 11/11 (przegląd systematyczny wysokiej jakości)</p>	<p>Cochrane Central Register, Medline przez PubMed (od 1966 r.), Embase (od 1974 r.), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature przez EBSCOhost (od 1981 r.), Latin American and Caribbean Health Science Information Database przez Bireme (od 1982 r.), clinicaltrials.gov oraz WHO, materiały konferencyjne oraz FDA i EMA. data wyszukiwania: 15 lutego 2016 r.</p>	<p>Ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania fingolimodu w porównaniu z placebo lub innymi DMT u chorych na RRMS w odniesieniu do redukcji aktywności choroby.</p>	<p>6 badań RCT dla FIN stosowanego u chorych na RRMS (w badaniach uczestniczyli także chorzy z RES RRMS). <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS II</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	<p>Fingolimod stanowi skuteczną opcję terapeutyczną, wykazując wyższą skuteczność w ocenie odsetka chorych, u których nie stwierdza się rzutu choroby w 24-miesięcznym okresie obserwacji w porównaniu z placebo oraz z IFN beta-1a. W odniesieniu do zapobiegania postępowi niesprawności u chorych skuteczność FIN pozostaje niejasna. Profil bezpieczeństwa FIN uznano za akceptowalny. Ocenę FIN przeprowadzono w maksymalnym 24-miesięcznym okresie czasu. Ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych wymaga uważnego monitorowania chorych przez cały czas trwania terapii, w szczególności w dłuższym okresie obserwacji. Ocenę stosunku korzyści do ryzyka FIN względem IFN beta-1a na korzyść FIN uznano za niepewną, z uwagi na to, iż dostępne dane pochodzą z badań RCT o niskiej jakości, z krótkim okresem obserwacji.</p>

Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
Mendes 2016 [41]	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Skala AMSTAR: 8/11 (przegląd systematyczny umiarkowanej jakości)</p>	<p>PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (do 10. maja 2016 r.) oraz odniesienia bibliograficzne</p>	<p>Analiza użyteczności NNT, NNH oraz stosunku NNH do NNT (LHH<sup>62</sup>) w ocenie korzyści, ryzyka oraz stosunku korzyści do ryzyka stosowania DMT, zatwierdzonych w leczeniu chorych na RRMS.</p>	<p>13 badań RCT (15 publikacji), w tym 2 badania dla FIN stosowanego u chorych na RRMS (w badaniach uczestniczyli także chorzy z RES RRMS).</p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS II</i>.</li> </ul>	<p>Analizując chorych po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu oraz z RRMS o wysokiej aktywności, w oparciu o NNT dla ARR oraz NNH dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, LHH dla FIN wyniósł 5,3. Natomiast w ocenie progresji niesprawności względem niektórych zdarzeń niepożądanych (prowadzących do przerwania terapii, wzrostu stężenia transaminazy alaninowej, zakażeń dolnych dróg oddechowych oraz nadciśnienia tętniczego) stosunek NNT/NNH wyniósł &lt;1. Istotny wskaźnik NNH dla FIN vs PLC zaobserwowano jedynie w ocenie wzrostu stężenia transaminazy alaninowej oraz nadciśnienia tętniczego. Należy również zwrócić uwagę na możliwe ryzyko rozwoju PLM u chorych otrzymujących leczenie FIN.</p>

<sup>62</sup> ang. *Likelihood to be Helped or Harmed* – prawdopodobieństwo wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego przy poddaniu populacji chorych określonej interwencji w określonym czasie

Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie waz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
<i>Menzin 2013</i> [42]	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR: 4/11 (przegląd systematyczny niskiej jakości)	Medline przez PubMed, Embase oraz the Cochrane Library oraz materiały konferencyjne (1. maja 2001 – 1. maja 2011 r.)	Ocena sposobu definiowania oraz wskaźnika przestrzegania przyjmowania DMT u chorych na MS oraz jego wpływu na uzyskiwane korzyści kliniczne oraz koszty z tym związane ponoszone przez chorego i płatnika.	24 badania, w tym 11 badań dla RRMS. Nie odnaleziono żadnego badania dla FIN, spełniającego kryteria włączenia. <u>Do przeglądu nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria do niniejszej analizy.</u>	Nie przestrzeganie schematu dawkowania leków stanowi problem u chorych w leczeniu MS. Zwiększenie przestrzegania dawkowania leków DMT może potencjalnie wpływać na uzyskanie poprawy stanu chorego (większa skuteczność leków) oraz sprzyjać redukcji kosztów leczenia.
<i>Oh 2013</i> [43]	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR: 1/11 (przegląd systematyczny niskiej jakości)	PubMed, materiały konferencyjne z 2011 i 2012 roku oraz FDA i EMA (1 grudnia 2012 – 24 stycznia 2013 r.)	Ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa nowych, zatwierdzonych doustnych leków stosowanych w leczeniu chorych na MS (fingolimod, teryflunamid, fumaran dimetylu, lakwinimod, kładrybina).	Włączono publikacje dla 5 leków, w tym 3 badania dla FIN 0,5 mg w populacji RRMS (w badaniach uczestniczyli także chorzy z RES RRMS). <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS II</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	Fingolimod stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na RRMS o możliwie lepszej skuteczności w porównaniu z IFN beta-1a w redukcji aktywności MS. Pomimo ogólnej dobrej tolerancji FIN, należy pamiętać o potencjalnym ryzyku związanym ze stosowaniem tego leku, tj. ciężkie zakażenia oraz kardiologiczne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
<p><i>Roskell 2012</i> [44]</p>	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR: 7/11 (przegląd systematyczny umiarkowanej jakości)</p>	<p>Medline, Embase, the Cochrane Library (kwiecień 2010 r.) oraz materiały konferencyjne (styczeń 2008 – kwiecień 2010 r.)</p>	<p>Porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (mieszane) fingolimodu względem leków stosowanych w I linii leczenia chorych na RRMS w odniesieniu do wskaźnika ARR.</p>	<p>35 publikacji (17 badań) RCT, w tym 2 badania dla FIN 0,5 mg w populacji RRMS (w badaniach uczestniczyli także chorzy z RES RRMS).</p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	<p>Oceniając wskaźnik ARR na podstawie przeprowadzonego porównania, stwierdzono przewagę FIN względem pozostałych DMT stosowanych w I linii leczenia chorych na RRMS (redukcja ARR o 57% względem PLC oraz o 30-48% względem pozostałych DMT). Skuteczność FIN potwierdzają wyniki badań <i>FREEDOMS</i> oraz <i>TRANSFORMS</i>. Należy jednakże pamiętać o ograniczeniach związanych z metodyką przeprowadzonych porównań pośrednich.</p>
<p><i>Sanford 2014</i> [45]</p>	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR: 3/11 (przegląd systematyczny niskiej jakości)</p>	<p>Medline (od 1946 r.), Embase (od 1996 r.) (data wyszukiwania: 20. czerwca 2014 r.) Odniesienia bibliograficzne oraz rejestry badań klinicznych</p>	<p>Ocena stosowania fingolimodu w dawce 0,5 mg/dobę oraz w wyższych dawkach.</p>	<p>Do przeglądu włączono badania dla FIN stosowanego u chorych na RRMS (w badaniach uczestniczyli także chorzy z RES RRMS).</p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i> wraz z przedłużeniem;</li> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS II</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	<p>Fingolimod stanowi skuteczną opcję terapeutyczną alternatywną dla DMT. Jest skuteczny oraz generalnie dobrze tolerowany w dłuższych okresach czasu, jednakże należy zachować szczególną ostrożność oraz ściśle monitorować chorego, szczególnie z uwagi na ryzyko sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych, zakażeń oraz incydentów obrzęku płaci żółtej. FIN powinien być stosowany u chorych na RRMS w fazie aktywnej choroby w celu redukcji rzutów choroby oraz którzy nie odpowiadają na odpowiednie leczenie innymi DMT.</p>



Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
Torkildsen 2016 [46]	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Skala AMSTAR: 0/11 (przegląd systematyczny niskiej jakości)</p>	<p>PubMed (data wyszukiwania: 21. maja 2015 r.)</p>	<p>Ocena leczenia immunomodulującego obecnie stosowanego u chorych na MS.</p>	<p>Włączono badania dla terapii stosowanych w leczeniu MS.</p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS II</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	<p>Na podstawie dostępnych dowodów naukowych oraz oceny stosunku korzyści do ryzyka zatwierdzonych do tej pory leków na MS, sugerowaną opcją leczenia chorych na RRMS w I linii powinny być doustne leki tj. fumaran dimetylu lub teryflunomid. W przypadku niepowodzenia leków z I linii (SOT RRMS) oraz u chorych na RES RRMS, rozważając możliwe korzyści z leczenia oraz ryzyko z nim związane, chorzy powinni otrzymywać FIN, NAT lub alemtuzumab.</p>

Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie waz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
<p><i>Tramacere 2015 [47]</i></p>	<p>Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR: 11/11 (przegląd systematyczny wysokiej jakości)</p>	<p>Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Disease (CNS<sup>63</sup> Group Trials Register), zawierający badania z Cochrane Central Register of Controlled Trials (2014, Issue 9), Medline przez PubMed (1966 r.), Embase (od 1974 r.), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (od 1981 r.), Latin American and Caribbean Health Science Information Database przez Bireme (od 1982 r.), clinicaltrials.gov oraz WHO oraz FDA. data wyszukiwania: 30 września 2014 r.</p>	<p>Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa DMT (w tym FIN) w leczeniu chorych na RRMS, a także utworzenie rankingu terapii w oparciu o korzyści wynikające z leczenia oraz bezpieczeństwa (przez analizę odsetka chorych utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych).</p>	<p>39 badań zakończonych oraz 3 badania trwające, w tym 3 badania dla FIN (w badaniach uczestniczyli także chorzy z RES RRMS). <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS II</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	<p>Fingolimod, natalizumab oraz alemtuzumab stanowią najbardziej odpowiednią opcję terapeutyczną w zapobieganiu rzutów choroby u chorych na RRMS. Niemniej jednak, dostępne dane naukowe ograniczone są do okresu 24 miesięcy. W celu długookresowej oceny bezpieczeństwa terapii, konieczna jest analiza nierandomizowanych badań klinicznych oraz badań postmarketingowych. W 24-miesięcznym okresie obserwacji, w porównaniu z PLC, FIN wykazuje istotną statystycznie przewagę w zakresie redukcji rzutów choroby. Jednakże wiąże się z istotnie częstszą utratą chorych z badania w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p>

<sup>63</sup> ang. *central nervous system* – ośrodkowy układ nerwowy

Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
<i>Tsivgoulis</i> 2016 [48]	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Skala AMSTAR: 7/11 (przegląd systematyczny umiarkowanej jakości)</p>	<p>Medline, Scopus oraz Central Register of Controlled Trials</p> <p>Data wyszukiwania: 16 kwietnia 2016 r.</p>	<p>Porównanie względnej skuteczności fingolimodu oraz natalizumabu w leczeniu chorych na RRMS, poprzez przeprowadzenie porównania pośredniego oraz ocenę estymacji wyników badań obserwacyjnych.</p>	<p>3 badania randomizowane (w tym 2 badania dla FIN), oraz 5 badań obserwacyjnych dla FIN vs NAT.</p> <p>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS II</i>.</li> </ul>	<p>Przeprowadzone porównanie pośrednie FIN vs NAT stosowanych w 24-miesięcznym okresie obserwacji świadczy o wyższej skuteczności NAT w zakresie ARR. Jednakże na podstawie oceny pozostałych punktów końcowych (np. progresja niesprawności), a także na podstawie wyników badań obserwacyjnych autorzy stwierdzili zbliżoną skuteczność obu leków. Należy zwrócić uwagę na istotną heterogeniczność populacji w ocenianych badaniach obserwacyjnych, co stanowi znaczące ograniczenie w interpretacji otrzymanych wyników. (W ramach przeglądu nie oceniano subpopulacji RES RRMS, dlatego też niemożliwe jest odniesienie wyników otrzymanych w niniejszej analizie do wyników otrzymanych w przeglądzie).</p>
<i>Wingerchuk</i> 2014 [49]	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Skala AMSTAR: 1/11 (przegląd systematyczny niskiej jakości)</p>	<p>Medline, PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Review oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (1 stycznia 1990 – 30 sierpnia 2013 r.)</p>	<p>Ocena dostępnych danych klinicznych dla DMT oraz strategii terapeutycznych w leczeniu chorych na MS.</p>	<p>Włączono badania dla terapii stosowanych w leczeniu MS.</p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>FREEDOMS II</i>;</li> <li>⊗ badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	<p>Fingolimod wykazuje przewagę względem PLC oraz IFN beta-1a w zakresie ARR oraz aktywności w obrazie MRI. Jednakże z uwagi na ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych tj. bradykardia, obrzęk płamki żółtej oraz zakażenie wirsem VZV, chorzy stosujący FIN wymagają szczególnego monitorowania.</p>

Badanie	Ocena badań	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu	Wnioski
Zintzaras 2012 [50]	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Skala AMSTAR: 3/11 (przegląd systematyczny niskiej jakości)</p>	<p>PubMed oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (do stycznia 2011 r.)</p>	<p>Określenie względnej skuteczności terapii stosowanych w leczeniu chorych na nawrotową postać MS na podstawie 3 punktów końcowych odnoszących się do odsetka chorych wolnych od rzutów choroby, wolnych od progresji choroby oraz wolnych od progresji choroby potwierdzonej za pomocą MRI (na podstawie metaanalizy sieciowej).</p>	<p>Włączono 109 badań, jednakże w publikacji nie podano dla nich referencji pozwalających na określenie czy włączono badania spełniające kryteria niniejszej analizy.</p>	<p>Stosowanie fingolimodu w dawce 0,5 mg wiąże się z uzyskaniem lepszej odpowiedzi względem placebo w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych oceniających występowanie rzutów oraz progresję choroby. Jak podkreślają autorzy przeglądu, z uwagi na metodykę wyniki metaanalizy należy interpretować z ostrożnością.</p>

## 8.6. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR)

Tabela 183

Ocena przeglądów systematycznych na podstawie skali AMSTAR

Pytanie		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA					
		<i>CADTH 2013</i>	<i>Correale 2015</i>	<i>Del Santo 2012</i>	<i>English 2015</i>	<i>Fogarty 2016</i>	<i>Hadjigeorgiou 2013</i>
1.	Czy metodyka przeglądu została określona <i>a priori</i> (pytanie badawcze oraz kryteria włączenia i wykluczenia)?	Tak	Nie można odpowiedzieć	Nie	Nie można odpowiedzieć	Tak	Tak
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków (w przypadku niezgodności – przez trzeciego analityka)?	Tak	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	Nie
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury (≥2 bazy informacji medycznej z przeszukiwanym przedziałem czasowym oraz zapytaniem)?	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak

Pytanie		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA					
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji (poszukiwano także literatury szarej lub danych nieopublikowanych)?	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość każdego z badań włączonych? (np. skala Jadad, ryzyko błędu systematycznego, analiza wrażliwości, ocena opisowa)	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie

Pytanie		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA					
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań? (odpowiedź TAK możliwa wyłącznie w przypadku odpowiedzi TAK na pyt. 7)	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak	Nie ma zastosowania	Tak	Nie ma zastosowania	Tak	Tak
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) za pomocą metody graficznej lub testu statystycznego, jeśli było to możliwe ( $\geq 10$ badań włączonych)?	Tak	Nie ma zastosowania	Nie	Nie	Tak	Nie
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów (źródło finansowania przeglądu oraz każdego z włączonych badań)?	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Suma punktów		10	2	2	2	6	4

Pytanie		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA					
		<i>Hegen 2016</i>	<i>Hutchinson 2014</i>	<i>La Mantia 2016</i>	<i>Mendes 2016</i>	<i>Menzin 2013</i>	<i>Oh 2013</i>
1.	Czy metodyka przeglądu została określona <i>a priori</i> (pytanie badawcze oraz kryteria włączenia i wykluczenia)?	Nie można odpowiedzieć	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie można odpowiedzieć
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków (w przypadku niezgodności – przez trzeciego analityka)?	Nie można odpowiedzieć	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie można odpowiedzieć
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury (≥2 bazy informacji medycznej z przeszukiwanym przedziałem czasowym oraz zapytaniem)?	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji (poszukiwano także literatury szarej lub danych nieopublikowanych)?	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak



Pytanie		Publikacja					
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA					
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość każdego z badań włączonych? (np. skala Jadad, ryzyko błędu systematycznego, analiza wrażliwości, ocena opisowa)	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań? (odpowiedź TAK możliwa wyłącznie w przypadku odpowiedzi TAK na pyt. 7)	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Nie ma zastosowania	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie ma zastosowania

Pytanie		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA						
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) za pomocą metody graficznej lub testu statystycznego, jeśli było to możliwe (≥10 badań włączonych)?	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów (źródło finansowania przeglądu oraz każdego z włączonych badań)?	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	
Suma punktów		0	8	11	8	4	1	
1.	Czy metodyka przeglądu została określona <i>a priori</i> (pytanie badawcze oraz kryteria włączenia i wykluczenia)?	<i>Roskell 2012</i>	<i>Sanford 2014</i>	<i>Torkildsen 2016</i>	<i>Tramacere 2015</i>	<i>Tsivgoulis 2016</i>	<i>Wingerchuk 2014</i>	<i>Zintzaras 2012</i>
		Tak	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	Tak	Tak	Nie można odpowiedzieć	Tak
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków (w przypadku niezgodności – przez trzeciego analityka)?	Tak	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	Tak	Tak	Nie można odpowiedzieć	Nie

Pytanie		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA						
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury (≥2 bazy informacji medycznej z przeszukiwanym przedziałem czasowym oraz zapytaniem)?	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji (poszukiwano także literatury szarej <u>lub</u> danych nieopublikowanych)?	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość każdego z badań włączonych? (np. skala Jadad, ryzyko błędu systematycznego, analiza wrażliwości, ocena opisowa)	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie

Pytanie		Publikacja						
		Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA						
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań? (odpowiedź TAK możliwa wyłącznie w przypadku odpowiedzi TAK na pyt. 7)	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak	Nie ma zastosowania	Nie ma zastosowania	Tak	Tak	Nie ma zastosowania	Tak
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) za pomocą metody graficznej lub testu statystycznego, jeśli było to możliwe ( $\geq 10$ badań włączonych)?	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów (źródło finansowania przeglądu oraz każdego z włączonych badań)?	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Suma punktów		7	3	0	11	7	1	3

Pytanie	Publikacja
	Możliwe odpowiedzi: <b>TAK, NIE, NIE MOŻNA ODPOWIEDZIEĆ, NIE MA ZASTOSOWANIA</b>
	<p>&lt;5 pkt – przegląd systematyczny niskiej jakości</p> <p>≥5 pkt – przegląd systematyczny umiarkowanej jakości</p> <p>≥9 pkt – przegląd systematyczny wysokiej jakości</p>

## 8.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 8.7.1. II etap

#### 8.7.1.1. FREEDOMS

**FREEDOMS** (publikacje *Kappos 2014<sup>###</sup>*, *Kremenutzky 2014*, *Devonshire 2012*, *Radue 2012*, *Kappos 2010*, *EMA 2011*, *EMA 2015*, abstrakt konferencyjny *Radue 2012a*, abstrakt konferencyjny + poster *Havrdova 2011*, *Kappos 2015* oraz *Materiały od Zamawiającego*)<sup>#</sup> [67, 66, 72, 57, 77, 78, 58, 59, 61, 68, 74]

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe** (z uwagi na przyjęte kryterium interwencji, w analizie nie uwzględniono danych dotyczących fingolimodu w dawce 1,25 mg);

**W głównej części badania chorych zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do 3 grup przyjmujących doustnie, raz dziennie odpowiednio FIN 0,5 mg, FIN 1,25 mg oraz PLC. Okres obserwacji trwał 24 miesiące.**

**Następnie przeprowadzono rerandomizację chorych przyjmujących PLC w stosunku 1:1, po której wszyscy chorzy otrzymywali FIN 0,5 mg lub FIN 1,25 mg. Wyniki przedstawiono po 48 miesiącach (publikacje nie uwzględniane w analizie z powodu nie spełniania kryteriów włączenia – wykorzystane jedynie do niniejszego opisu badania).**

**Kolejnym etapem badania było odślepienie, po którym wszyscy pacjenci otrzymywali FIN 0,5 mg.**

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja centralna z zastosowaniem walidowanego systemu oraz ze stratyfikacją metodą blokową (o bloku wielkości 6) 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 zrandomizowanych 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 niezadowolającej 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 niezadowolającej 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.

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

**FREEDOMS (publikacje Kappos 2014<sup>####</sup>, Kremenutzky 2014, Devonshire 2012, Radue 2012, Kappos 2010, EMA 2011, EMA 2015, abstrakt konferencyjny Radue 2012a, abstrakt konferencyjny + poster Havrdova 2011, Kappos 2015 oraz Materiały od Zamawiającego)<sup>#</sup> [67, 66, 72, 57, 77, 78, 58, 59, 61, 68, 74]**

- ⊗ w grupie stosującej FIN 0,5 mg 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<sup>^</sup>.

Ponadto w badaniu stosowanie leczenia<sup>64</sup> 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<sup>^</sup>.

**Wyniki dla populacji ITT<sup>65</sup>:** 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 (publikacja Kappos 2010, EMA 2011 oraz Radue 2012)

##### Kryteria włączenia:

- ⊗  $\geq 18$ -55 r.ż.;
- ⊗ RRMS rozpoznana wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a;
- ⊗  $\geq 1$  rzut choroby w czasie ostatniego roku lub  $\geq 2$  rzuty w czasie ostatnich 2 lat;
- ⊗ stan niesprawności wg skali EDSS: 0-5,5;
- ⊗ stabilny stan neurologiczny.

##### Kryteria wykluczenia:

- ⊗ postać stwardnienia rozсіяnego 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 przed 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  $> 440$

<sup>64</sup>chorzy, którzy przerwali leczenie ukończyli cały okres obserwacji w badaniu (tj. 24 miesiące)

<sup>65</sup>ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

**FREEDOMS (publikacje Kappos 2014<sup>###</sup>, Kremenutzky 2014, Devonshire 2012, Radue 2012, Kappos 2010, EMA 2011, EMA 2015, abstrakt konferencyjny Radue 2012a, abstrakt konferencyjny + poster Havrdova 2011, Kappos 2015 oraz Materiały od Zamawiającego)<sup>#</sup> [67, 66, 72, 57, 77, 78, 58, 59, 61, 68, 74]**

milisekund w wyniku badania EKG w czasie kwalifikacji, arytmia lub nadciśnienie niepoddające się leczeniu);

- ⊗ choroba płuc (zwłaszcza niewydolność oddechowa o ciężkim nasileniu lub zwłóknienie płuc, gruźlica, nieprawidłowe wyniki badań czynności płuc, astma);
- ⊗ liczba białych krwinek  $<3500/\text{mm}^3$  ( $<3,5 \times 10^9/\text{l}$ );
- ⊗ liczba limfocytów  $<800/\text{mm}^3$  ( $<0,8 \times 10^9/\text{l}$ );
- ⊗ 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 <sup>#</sup> , 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 (44,2)	172 (41,1)
Stan niesprawności w skali EDSS		127 (29,9)	129 (30,9)	
Wynik w skali MSFC po zastosowaniu metody Z-transformacji**, średnia (SD)		2,3 (1,29)	2,5 (1,29)	
Brak wcześniejszego leczenia modyfikującego przebieg choroby, n (%)		62 (14,6)	72 (17,2)	
Wynik w skali MSFC 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)	
		0	262 (63,0)	
		263 (62,0)	262 (63,0)	



<b>FREEDOMS (publikacje Kappos 2014<sup>####</sup>, Kremenchutzky 2014, Devonshire 2012, Radue 2012, Kappos 2010, EMA 2011, EMA 2015, abstrakt konferencyjny Radue 2012a, abstrakt konferencyjny + poster Havrdova 2011, Kappos 2015 oraz Materiały od Zamawiającego)<sup>#</sup> [67, 66, 72, 57, 77, 78, 58, 59, 61, 68, 74]</b>			
	≥1	161 (38,0)	154 (37,0)
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>1</sub> zależnych <sup>***</sup> , średnia (SD)		1,6 (5,57)	1,3 (2,93)
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>1</sub> zależnych <sup>***</sup> , średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]		169,9 (601,42)	162,3 (421,21)
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>2</sub> zależnych <sup>***</sup> [mm <sup>3</sup> ]	Średnia (SD)	6127,7 (7622,97)	6162,4 (7084,84)
	>3300	212 (50,0)	210 (50,5)
	≤3300	212 (50,0)	206 (49,5)
Objętość hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu na obrazach T <sub>1</sub> zależnych <sup>***</sup> , średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]		1 897,6 (2854,6)	1 962,0 (3131,13)
Znormalizowana objętość mózgu <sup>^^</sup> , średnia (SD) [ml]		1520,8 (83,16)	1512,2 (85,49)
<b>Chorzy na RRMS uprzednio nieleczeni (publikacja Kremenchutzky 2014)</b>			
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)	1,4 (0,75)
	W poprzednich 2 latach	2,1 (0,97)	2,0 (1,09)
Stan niesprawności 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 <sub>2</sub> zależnych, średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]		5283 (6714)	5185 (6027)
Chorzy wolni od ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu, n (%)		153 (62,7)	156 (62,9)
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Interwencja badana:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ fingolimod 0,5 mg raz na dobę, p.o.;</li> <li>⊗ fingolimod 1,25 mg raz na dobę, p.o. (grupa nieuwzględniona w analizie z uwagi na niespełnianie kryterium interwencji).</li> </ul>			
<b>Interwencja kontrolna:</b> placebo, raz na dobę, p.o.			
W czasie badania nie było dozwolone dostosowanie dawki.			
<b>Leczenie wspomagające:</b> w przypadku rzutu choroby podawano metylprednizolon w dawce do 1000 mg/dzień przez 3-5 dni. Nie stosowano stopniowego zmniejszania dawki leków podawanych doustnie.			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b>			
RES RRMS:			

**FREEDOMS (publikacje Kappos 2014<sup>###</sup>, Kremenchutzky 2014, Devonshire 2012, Radue 2012, Kappos 2010, EMA 2011, EMA 2015, abstrakt konferencyjny Radue 2012a, abstrakt konferencyjny + poster Havrdova 2011, Kappos 2015 oraz Materiały od Zamawiającego)<sup>#</sup> [67, 66, 72, 57, 77, 78, 58, 59, 61, 68, 74]**

- ⊗ roczna częstość rzutów;
- ⊗ progresja choroby (brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach, skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach);
- ⊗ zmiany w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmożeniu Gd, liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych);
- ⊗ profil bezpieczeństwa – chorzy w I linii leczenia.

**SOT RRMS:**

- ⊗ rzuty choroby (roczna częstość rzutów, czas do wystąpienia rzutu choroby, występowanie rzutów choroby);
- ⊗ zmiany w obrazie MRI (ocena ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmożeniu Gd, ocena nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, ocena hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych, zmiany objętości mózgu);
- ⊗ progresja choroby (czas do wystąpienia postępu niesprawności potwierdzonej po 3 lub 6 miesiącach, ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS i MSFC);
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

**RES RRMS:**

- ⊗ wyniki skuteczności dla populacji ogółem lub innej niż RES RRMS;
- ⊗ wyniki oceny profilu bezpieczeństwa dla populacji ogółem lub innej niż chorzy uprzednio nieleczeni (I linia leczenia);
- ⊗ wyniki dla chorych otrzymujących FIN w dawce 1,25 mg;

**SOT RRMS:**

- ⊗ wyniki dla chorych otrzymujących FIN w dawce 1,25 mg;
- ⊗ ocena skuteczności dla podgrup chorych innych niż dotyczących chorych wcześniej leczonych.

<sup>#</sup>publikacja *Kappos 2010* stanowiła główną publikację do badania; publikacja *Devonshire 2012*, *Kremenchutzky 2014* oraz materiały konferencyjne *Radue 2012a*, *Havrdova 2011* stanowiły źródło wyników dla chorych z populacji RES RRMS; Publikacje *Radue 2012*, *Devonshire 2012*, *Kremenchutzky 2014*, *Kappos 2014*, *Kappos 2015* oraz *EMA 2011* i *EMA 2015* stanowiły źródło wyników dla chorych z populacji SOT RRMS

<sup>##</sup>wysoką aktywność choroby definiowano jako wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz obecność co najmniej jednej zmiany widocznej po wzmożeniu gadolinem w obrazach T1-zależnych w chwili włączenia do badania

<sup>###</sup>dla publikacji *Kappos 2014* przedstawiono także oddzielną charakterystykę (poniżej w niniejszym rozdziale), ponieważ zaprezentowano w nim zintegrowaną analizę kilku badań w długoletnim okresie obserwacji, w publikacji tej przedstawiono także dane dla 24-miesięcznego okresu obserwacji z badania *FREEDOMS* dlatego publikację tę wymienia się także przy opisie badania *FREEDOMS*

<sup>\*</sup>zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *EMA 2011* wynik przedstawiono dla N=424 chorych w grupie FIN

<sup>\*\*</sup>zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *EMA 2011* wynik przedstawiono dla N=422 chorych w grupie FIN i n=413 chorych w grupie PLC

<sup>\*\*\*</sup>wynik przedstawiony dla N=424 chorych w grupie FIN oraz N=416 chorych w grupie PLC

<sup>^</sup>informacje na podstawie materiałów od Zamawiającego

<sup>^</sup>zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *EMA 2011* wynik przedstawiono dla N=424 chorych w grupie FIN i n=414 chorych w grupie PLC

### 8.7.1.2. FREEDOMS II

#### FREEDOMS II (publikacja Calabresi 2014) [53]

##### METODYKA

##### Badanie randomizowane, podwójnie zaślepięone, wieloośrodkowe, międzynarodowe

(z uwagi na przyjęte kryterium interwencji, w analizie uwzględniono tylko dane dotyczące fingolimodu w dawce 0,5 mg)

**Opis metody randomizacji:** nie, podano jedynie informację, że randomizacja została przeprowadzona z użyciem generowanej komputerowo listy ze stratyfikacją względem ośrodków. 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 w twardych żelowych kapsułkach o identycznej wielkości i kolorze jak fingolimod. Kapsułki zapakowane były w identyczne butelki. Przydziału do grup nie znali chorzy, lekarze, niezależny personel zbierający wyniki, osoba podająca pierwszą dawkę oraz cały personel firmy Novartis. Ocena skuteczności leczenia (jak np. potwierdzenie rzutu choroby, ocena w skali EDSS, czy w kwestionariuszu MSFC) została przeprowadzona przez niezależnego lekarza specjalistę. Wyniki badania MRI oceniali niezależni lekarze radiolodzy, którzy nie znali przydziału chorych do grup. Zakwalifikowanie chorych do grup było zaślepięone przez cały czas trwania badania oraz aż do zakończenia analizy wyników.

**Opis utraty chorych z badania:** tak, łącznie w grupach FIN 0,5 mg i PLC badanie przedwcześnie zakończyło 186 (26,1%) z 713 zrandomizowanych chorych w tym:

- ⊗ w grupie stosującej FIN 0,5 mg – 86 (24,0%) z 358 chorych: 24 (6,7%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 22 (6,1%) z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 14 (3,9%) z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, 13 (3,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 6 (1,7%) z powodu niezadowolającej skuteczności leczenia, 3 (0,8%) z powodów administracyjnych, 2 (0,6%) z powodu naruszenia protokołu badania oraz 2 (0,6%) chory z powodu nieprawidłowych wyników procedury testowej;
- ⊗ w grupie stosującej PLC – 100 (28,2%) z 355 chorych: 35 (9,9%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 21 (5,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 17 (4,8%) z powodu niezadowolającej skuteczności leczenia, 16 (4,5%) z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (1,4%) z powodów administracyjnych, 2 (0,6%) z powodu naruszenia protokołu badania, 2 (0,6%) z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, 1 (0,3%) chory nie potrzebował dłużej leczenia oraz 1 (0,3%) chory z powodu nieprawidłowych wyników procedury testowej;

**Wyniki dla populacji ITT<sup>66</sup>:** 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:** 4/5;

**Klasyfikacja AOTM:** IIA;

**Sponsor:** Novartis Pharma;

**Liczba ośrodków:** 117 (USA, Turcja, Polska, Rumunia, Kanada, Austria, Australia, Wielka Brytania);

**Okres obserwacji:** 24 miesiące;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

##### POPULACJA

##### Kryteria włączenia:

- ⊗  $\geq 18$ -55 r.ż.;
- ⊗ RRMS rozpoznana wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2005 roku;
- ⊗  $\geq 1$  rzut choroby w czasie ostatniego roku lub  $\geq 2$  rzuty w czasie ostatnich 2 lat;
- ⊗ stan niesprawności wg skali EDSS: 0-5,5;
- ⊗ brak rzutu choroby lub terapii GKS w czasie 30 dni przed randomizacją;

<sup>66</sup>ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

**FREEDOMS II (publikacja Calabresi 2014) [53]**

- ⊗ chorzy wcześniej leczeni lub nieleczeni, jednak w przypadku chorych wcześniej leczonych wymagane było zakończenie poprzedniej terapii IFN beta lub GA co najmniej 3 miesiące przed randomizacją, terapia NAT powinna być zakończona co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ klinicznie istotna choroba układowa;
- ⊗ immunosupresja wywołana chorobą lub leczeniem;
- ⊗ aktywne zakażenie;
- ⊗ obrzęk płamki żółtej;
- ⊗ cukrzyca;
- ⊗ choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem skutecznie leczonych raków podstawnkomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry);
- ⊗ specyficzna choroba sercowa, płuc lub wątroby.

Parametr		Grupa badana (FIN 0,5 mg)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych		358	355
Mężczyźni, n (%)		83 (23,2)	67 (18,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		40,6 (8,4)	40,1 (8,4)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów do randomizacji, mediana (zakres) [lata]		8, 6 (0; 49)	9, 2 (0; 40)
Liczba rzutów, średnia (SD)	W poprzednim roku	1, 4 (0, 9)	1, 5 (0, 9)
	W poprzednich 2 latach	2,2 (1,4)	2,2 (1,5)
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)		2,4 (1,3)	2,4 (1,3)
Wynik w skali MSFC, średnia (SD)		0,04 (0,7)	-0,02 (0,8)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Ogółem	264 (73,7)	259 (73,0)
	Octan glatirameru	129 (36,0)	146 (41,1)
	Interferon beta	218 (60,9)	209 (58,9)
	Interferon beta-1a i.m.	129 (36,0)	125 (35,2)
	Interferon beta-1a s.c.	91 (25,4)	94 (26,5)
	Interferon beta-1b s.c.	73 (20,4)	76 (21,4)
	Natalizumab	17 (4,7)	23 (6,5)
Liczba chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczanych za pomocą gadolinu <sup>^</sup> , n (%)		218 (61,1)	225 (63,6)
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T1 zależnych <sup>^</sup> , średnia (SD)		1, 3 (3, 4)	1, 2 (3, 2)
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T1 zależnych <sup>^</sup> , średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]		144 (448)	107 (307)
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T2 zależnych <sup>^</sup> , średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]		5484 (8000)	5553 (7841)
Objętość hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu na obrazach T1 zależnych <sup>^</sup> , średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]		1417 (3011)	1434 (2732)
Znormalizowana objętość mózgu <sup>^</sup> , średnia (SD) [cm <sup>3</sup> ]		1522 (82)	1526 (85)

<b>FREEDOMS II (publikacja Calabresi 2014) [53]</b>		
<b>BMI, średnia (SD) [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27,74 (5,952)	27,67 (6,458)
<b>INTERWENCJA</b>		
<b>Interwencja badana:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ fingolimod 0,5 mg raz na dobę, p.o.;</li> <li>⊗ fingolimod 1,25 mg raz na dobę, p.o. (grupa nieuwzględniona w analizie z uwagi na niespełnianie kryterium interwencji).</li> </ul>		
<b>Interwencja kontrolna:</b> placebo, raz na dobę, p.o.		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jakość życia oceniana kwestionariuszem EQ-5D;</li> <li>⊗ roczna częstość rzutów;</li> <li>⊗ czas do wystąpienia rzutu choroby;</li> <li>⊗ występowanie rzutów choroby;</li> <li>⊗ rekonwalescencja po wystąpieniu rzutu choroby;</li> <li>⊗ zmiany w obrazie MRI:               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ocena ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;</li> <li>⊗ ocena ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;</li> <li>⊗ ocena hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych;</li> <li>⊗ zmiana objętości mózgu;</li> </ul> </li> <li>⊗ progresja choroby:               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ czas do wystąpienia postępu niesprawności;</li> <li>⊗ ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS i MSFC;</li> </ul> </li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		
<b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki dla chorych otrzymujących FIN w dawce 1,25 mg;</li> <li>⊗ liczba rzutów choroby (uwzględniono w analizie liczbę chorych, u których występowały rzuty);</li> <li>⊗ punkty końcowe dla okresu obserwacji krótszego niż 24 miesiące;</li> <li>⊗ punkty końcowe dla których niemożliwe było stwierdzenie istotności statystycznej między grupami:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ jakość życia oceniana kwestionariuszem PRIMUS<sup>67</sup> i mFIS<sup>68</sup>;</li> </ul> </li> <li>⊗ punkty końcowe analizowane w podgrupach:               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ progresja choroby;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> </li> </ul>		

<sup>^</sup>wynik przedstawiony dla N=357 chorych w grupie FIN oraz N=354 chorych w grupie PLC (wyniki badań MRI zgromadzone na początku badania)

<sup>67</sup> ang. *patient-reported indicies for multiple sclerosis* – kwestionariusz oceny jakości życia w stwardnieniu rozlanym

<sup>68</sup> ang. *Modified Fatigue Impact Scale* – Zmodyfikowana Skala Wpływu Zmęczenia

### 8.7.1.3. TRANSFORMS

**TRANSFORMS (publikacja Cohen 2010, Cohen 2013, Cohen 2016 oraz Khatri 2014) [54, 55, 56, 71]**

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepięone, wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, podwójnie maskowane, z grupą kontrolną**

(z uwagi na przyjęte kryterium interwencji, w analizie nie uwzględniono danych dotyczących fingolimodu w dawce 1,25 mg);

**W głównej części badania chorych zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do 3 grup przyjmujących raz dziennie, doustnie, odpowiednio FIN 0,5 mg, FIN 1,25 mg oraz raz w tygodniu IFN beta-1a 30 µg i.m., okres obserwacji trwał 12 miesięcy (publikacja Cohen 2010).**

**Następnie przeprowadzono rerandomizację chorych przyjmujących IFN beta-1a (w stosunku 1:1), po której wszyscy chorzy otrzymywali FIN 0,5 mg (N=167) lub FIN 1,25 mg (N=174) w formie zaślepięonej. Wyniki przedstawiono po 24 miesiącach (publikacja Kappos 2006 nie uwzględniona w analizie z powodu nie spełniania kryteriów włączenia – wykorzystana jedynie do niniejszego opisu badania).**

**Zaślepięenie trwało do momentu ukończenia głównej, 12-miesięcznej części badania przez wszystkich chorych. Maskowanie dawki trwało do momentu wprowadzenia poprawek do protokołu w 2009 roku, w związku z decyzją Novartis o zaprzestaniu podawania chorym FIN w dawce 1,25 mg. Następnie wszyscy chorzy otrzymywali FIN w dawce 0,5 mg, aż do ukończenia przedłużonej części badania. Wyniki przedstawiono po 54 miesiącach przyjmowania FIN (publikacja Cohen 2016).**

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja została przeprowadzona centralnie w blokach sześciuosobowych w ramach każdego ośrodka, z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej ze stratyfikacją względem ośrodka. Chorych przydzielono w stosunku 1:1:1 do grup: fingolimod w dawce 0,5 mg, fingolimod w dawce 1,25 mg lub interferon beta-1a i.m.;

**Zaślepięenie:** tak, podwójne;

**Opis metody zaślepięenia:** tak, chorzy, personel badawczy, lekarze radiolodzy oceniający wyniki MRI, członkowie komitetu nadzorującego, ani statystycy analizujący badanie nie znali przydziału do grup oraz poziomu leukocytów we krwi. Kapsułki, strzykawki i opakowania były identyczne w przypadku aktywnej interwencji badanej i placebo. Chorzy zostali poinstruowani, aby zakrywać miejsca iniekcji podczas wizyt oraz aby nie omawiać występujących zdarzeń niepożądanych z osobami oceniającymi badanie kliniczne. Niezależny lekarz monitorował chorych po podaniu pierwszej, doustnej dawki badanego leku i został poinstruowany, aby nie omawiać zmian tętna z chorymi lub personelem badawczym. Osoby zatrudnione przez sponsora, monitorowały dane dotyczące bezpieczeństwa pierwszej dawki niezależnie od personelu badawczego. Ogólne bezpieczeństwo w badaniu oceniła niezależna komisja monitorująca dane i bezpieczeństwo terapii;

**Opis utraty chorych z badania:** tak,

**Główna część badania:** łącznie w grupach FIN 0,5 mg i interferon beta-1a badanie przedwcześnie zakończyło 82 (9,5%) z 866 zrandomizowanych chorych, w tym:

- w grupie FIN 0,5 mg – 33 (7,7%) z 431 chorych: po 9 (2,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (1,4%) chorych z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, po 3 (0,7%) chorych z powodu niezadowolającej skuteczności leczenia i z powodu nieprawidłowych wyników testów oraz 1 (0,2%) chory z powodu utraty z okresu obserwacji, ponadto 2 (0,5%) chorych nie otrzymało przydzielonego leczenia;
- w grupie IFN beta-1a – 49 (11,3%) z 435 chorych: 16 (3,7%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 9 (2,1%) chorych utracono z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (1,6%) chorych z powodu niezadowolającej skuteczności leczenia, 4 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, po 3 (0,7%) chorych z powodów administracyjnych oraz z powodu nieprawidłowych wyników testów, 2 (0,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania oraz 1 (0,2%) chorego z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, ponadto 4 (0,9%) chorych nie otrzymało przydzielonego leczenia;
- w grupie FIN 1,25 mg – 57 (13,4%) z 426 chorych: 26 (6,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 11 (2,6%) wycofania zgody na udział w badaniu, po 4 (0,9%) chorych z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych i z powodu nieprawidłowych wyników testów, 3 (0,7%) chorych z powodu niezadowolającej skuteczności leczenia, 2 (0,5%) chorych w wyniku zgonu oraz 1 (0,2%) chory z powodu utraty z okresu obserwacji, ponadto 6 (1,4%) chorych nie otrzymało przydzielonego leczenia;

**Przedłużenie badania:** w grupie FIN 0,5 mg utracono łącznie 76 (21,3%) z 357 chorych, których planowano włączyć do przedłużonej fazy badania. Ostatecznie z 356 chorych, którzy kontynuowali badanie (1 chory nie otrzymał dalszej terapii), utracono łącznie 75 (21,1%) chorych, w tym: 31 (8,7%) chorych z powodu wycofania

**TRANSFORMS (publikacja Cohen 2010, Cohen 2013, Cohen 2016 oraz Khatri 2014) [54, 55, 56, 71]**

zgody na udział w badaniu, 22 (6,2%) chorych w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 13 (3,7%) chorych z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, 7 (2,0%) chorych z powodu niezadowolającej skuteczności leczenia oraz po 1 (0,3%) chorym w wyniku utraty z okresu obserwacji oraz nieprawidłowych wyników testów;

**Wyniki dla populacji ITT:**

- ⊗ tak – wyniki dla wszystkich zrandomizowanych chorych;
- ⊗ nie – wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w populacji RES RRMS zostały przedstawione dla zmodyfikowanej populacji ITT (mITT<sup>69</sup>): wszyscy zrandomizowani do badania chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Klasyfikacja AOTM:** IIA;

**Sponsor:** Novartis Pharma;

**Liczba ośrodków:** 172 (18 państw);

**Okres obserwacji:**

- ⊗ główna część badania (RCT) – 12 miesięcy;
- ⊗ przedłużenie badania – do 54. miesiąca (publikacja Cohen 2016);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek chorych 18-55 lat;
- ⊗ RRMS rozpoznana wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2005 roku;
- ⊗  $\geq 1$  rzut choroby w czasie ostatniego roku lub  $\geq 2$  rzuty w czasie ostatnich 2 lat;
- ⊗ stan niesprawności wg skali EDSS: 0-5,5.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ rzut choroby lub terapii GKS w czasie 30 dni przed randomizacją (poprzednia terapia IFN beta lub GA nie była kryterium wykluczenia);
- ⊗ klinicznie istotna choroba układowa;
- ⊗ immunosupresja wywołana chorobą lub leczeniem;
- ⊗ aktywne zakażenie;
- ⊗ obrzęk płamki żółtej.

Parametr	Grupa badana (FIN 0,5 mg)	Grupa kontrolna (Interferon beta-1a i.m.)	Grupa (FIN 1,25 mg)
Liczba chorych	431	435	426
Mężczyźni, n (%)	149 (34,6)	140 (32,2)	133 (31,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,7 (8,8)	36,0 (8,3)	35,8 (8,4)
Rasa biała, n (%)	404 (93,7)	408 (93,8)	404 (94,8)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów do randomizacji, mediana (zakres) [lata]	6 (0; 34)	6 (0; 40)	6 (0; 33)
Liczba rzutów, średnia (SD)	W poprzednim roku	1,5 (1,2)	1,5 (0,8)
	W poprzednich 2 latach	2,3 (2,2)	2,3 (1,2)
Chorzy RES RRMS <sup>§§</sup> , n (%)	27	30	b/d

<sup>69</sup> ang. *modified intention-to-treat*

<b>TRANSFORMS (publikacja Cohen 2010, Cohen 2013, Cohen 2016 oraz Khatri 2014) [54, 55, 56, 71]</b>				
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)		2,24 (1,33)	2,19 (1,26)	2,21 (1,31)
Wcześniejsze leczenie, n (%)*	Ogółem	238 (55,2)	245 (56,3)	249 (58,5)
	Octan glatirameru	57 (13,2)	67 (15,4)	67 (15,7)
	Interferon beta	219 (50,8)	207 (47,6)	209 (49,1)
	Natalizumab	4 (0,9)	1 (0,2)	3 (0,7)
Liczba chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczanych za pomocą gadolinu**, n (%)		288 (67,4)	268 (63,1)	270 (65,5)
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>1</sub> -zależnych**, średnia (SD)		0,98 (2,81)	1,06 (2,80)	1,49 (4,77)
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>2</sub> -zależnych**, średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]		5 170 (6 642)	4 924 (5 711)	5 085 (5 962)
Znormalizowana objętość mózgu**, średnia (SD) [cm <sup>3</sup> ]		1 524,1 (83,9)	1 526,7 (77,9)	1 526,2 (76,4)
Liczba leukocytów we krwi, średnia (SD) [10 <sup>9</sup> /l]***		6,4 (1,7)	6,4 (1,8)	6,4 (1,9)
Liczba neutrofilów, średnia (SD) [10 <sup>9</sup> /l]^		3,9 (1,37)	4,0 (1,45)	4,0 (1,45)
Liczba limfocytów, średnia (SD) [10 <sup>9</sup> /l]^^		1,8 (0,53)	1,7 (0,52)	1,8 (0,53)
Całkowita liczba limfocytów, n (%)^^^	<0,8x10 <sup>9</sup> /l	422 (98,4)	79 (18,3)	412 (98,1)
	<0,4x10 <sup>9</sup> /l	308 (71,8)	11 (2,6)	349 (83,1)
	<0,2x10 <sup>9</sup> /l	64 (14,9)	3 (0,7)	143 (34,0)
Stężenie bilirubiny, średnia (SD) [μmol/l]#		2,4 (1,29)	2,4 (1,49)	2,3 (1,19)
Stężenie AspAT, średnia (SD) [U/l]##		19,4 (6,1)	21,6 (38,2)	19,6 (6,0)
Stężenie ALAT, średnia (SD) [U/l]###		20,9 (11,5)	25,4 (65,8)	20,6 (11,5)
<b>Chorzy uprzednio nieleczeni (I linia) – publikacja Khatri 2014</b>				
Liczba chorych		184	186	170
Mężczyźni, n (%)		71 (38,6)	63 (33,9)	64 (37,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]		35,5 (8,9)	34,8 (7,9)	35,2 (8,4)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów do randomizacji, średnia (SD) [lata]		2,61 (3,77)	2,49 (4,02)	2,44 (4,30)
Liczba rzutów, średnia (SD)	W poprzednim roku	1,6 (0,8)	1,5 (0,7)	1,6 (0,8)
	W poprzednich 2 latach	2,1 (1,0)	2,1 (1,0)	2,1 (1,1)
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)		1,85 (1,17)	1,84 (1,19)	1,95 (1,20)
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych za pomocą gadolinu, średnia (SD)		1,10 (3,15)	1,31 (3,50)	1,92 (6,37)



<b>TRANSFORMS (publikacja Cohen 2010, Cohen 2013, Cohen 2016 oraz Khatri 2014) [54, 55, 56, 71]</b>			
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>2</sub> -zależnych, średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]	4 010 (5 920)	4 302 (4 925)	4 534 (5 565)
Liczba chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu, n (%)	120 (66,3)	107 (59,4)	98 (59,4)
<b>Przedłużenie badania – publikacja Cohen 2016</b>			
<b>Parametr</b>	<b>Grupa badana (FIN 0,5 mg)</b>		<b>Wszyscy chorzy</b>
Liczba chorych	356		1 027
Mężczyźni, n (%)	121 (34,0)		342 (33,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,5 (8,7)		36 (8,5)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów do randomizacji, średnia (SD) [lata]	7,3 (6,2)		7,2 (6,1)
Liczba rzutów, średnia (SD)	W poprzednim roku	1,5 (1,3)	1,5 (1,0)
	W poprzednich 2 latach	2,3 (2,3)	2,2 (1,3)
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,2 (1,3)		2,2 (1,3)
Liczba chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu®, n (%)	244 (68,7)		668 (65,9)
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu®, średnia (SD)	1,0 (3,0)		1,2 (3,7)
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>2</sub> -zależnych®, średnia (SD) [cm <sup>3</sup> ]	5,18 (6,93)		4,94 (6,05)
Znormalizowana objętość mózgu®, średnia (SD) [cm <sup>3</sup> ]	1 523,9 (82,8)		1 527,8 (77,4)
Wcześniejsze leczenie, n (%)*	Ogółem	202 (56,7)	584 (56,9)
	Octan glatirameru	42 (11,8)	139 (13,5)
	Interferon beta	180 (50,6)	496 (48,2)
	Natalizumab	2 (0,6)	6 (0,6)
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Interwencja badana:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ fingolimod 0,5 mg raz na dobę, p.o.;</li> <li>⊗ fingolimod 1,25 mg raz na dobę, p.o. (grupa nieuwzględniona w analizie z uwagi na niespełnianie kryterium interwencji).</li> </ul>			
<b>Interwencja kontrolna:</b> interferon beta-1a i.m., 30 µg raz na tydzień.			
Średni czas uczestniczenia w przedłużeniu badania w grupie FIN 0,5 mg wynosił 1 083 dni.			
Średni czas ekspozycji na lek w grupie FIN w całym okresie obserwacji w badaniu wynosił 1 216,5 (SD=281,2) dnia.			

**TRANSFORMS (publikacja Cohen 2010, Cohen 2013, Cohen 2016 oraz Khatri 2014) [54, 55, 56, 71]**

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

**RES RRMS:**

- ⊗ roczna częstość rzutów;
- ⊗ zmiany w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, zmiana objętości mózgu);
- ⊗ profil bezpieczeństwa – chorzy w I linii leczenia.

**SOT RRMS:**

- ⊗ rzuty choroby (roczna częstość rzutów, brak rzutu choroby);
- ⊗ zmiany w obrazie MRI (ocena ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, ocena nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, zmiana objętości mózgu);
- ⊗ progresja choroby (brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach);
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

**RES RRMS (12-miesięczny okres obserwacji):**

- ⊗ wyniki skuteczności dla populacji ogółem lub innej niż RES RRMS;
- ⊗ wyniki oceny profilu bezpieczeństwa dla populacji ogółem lub innej niż chorzy uprzednio nieleczeni (I linii leczenia);
- ⊗ wyniki dla chorych otrzymujących FIN w dawce 1,25 mg;

**SOT RRMS (przedłużenie badania), brak możliwości wykonania zestawienia:**

- ⊗ punkty końcowe dla chorych przyjmujących FIN w dawce 1,25 mg;
- ⊗ ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS i MSFC;
- ⊗ liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
- ⊗ brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach.

§ publikacja *Cohen 2010* stanowiła główną publikację do badania, na podstawie której została opisana metodyka badania. Pozostałe publikacje zawierają wyniki dla chorych w populacji RES RRMS (*Cohen 2013*) oraz dla oceny bezpieczeństwa chorych w I linii (*Khatri 2014*)

§§ wysoką aktywność choroby definiowano jako wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz obecność co najmniej jednej zmiany widocznej po wzmocnieniu gadolinem w obrazach T1-zależnych w chwili włączenia do badania

\* chorzy mogli otrzymywać więcej niż 1 rodzaj terapii przed włączeniem do badania

\*\* dane dla N=427 chorych w grupie FIN 0,5 mg, N=425 chorych w grupie interferon beta-1a oraz N=412 chorych w grupie FIN 1,25 mg (wyniki badań MRI zgromadzone na początku badania)

\*\*\* dane dla N=365 chorych w grupie FIN 0,5 mg, N=365 chorych w grupie interferon beta-1a oraz N=346 chorych w grupie FIN 1,25 mg

^ dane dla N=360 chorych w grupie FIN 0,5 mg, N=360 chorych w grupie interferon beta-1a oraz N=340 chorych w grupie FIN 1,25 mg

^^ dane dla N=359 chorych w grupie FIN 0,5 mg, N=359 chorych w grupie interferon beta-1a oraz N=339 chorych w grupie FIN 1,25 mg

^^^ dane dla N=429 chorych w grupie FIN 0,5 mg, N=431 chorych w grupie interferon beta-1a oraz N=420 chorych w grupie FIN 1,25 mg

# dane dla N=379 chorych w grupie FIN 0,5 mg, N=377 chorych w grupie interferon beta-1a oraz N=355 chorych w grupie FIN 1,25 mg

## dane dla N=380 chorych w grupie FIN 0,5 mg, N=377 chorych w grupie interferon beta-1a oraz N=357 chorych w grupie FIN 1,25 mg

### dane dla N=380 chorych w grupie FIN 0,5 mg, N=378 chorych w grupie interferon beta-1a oraz N=357 chorych w grupie FIN 1,25 mg

@ dane dla N=355 chorych w grupie FIN 0,5 mg oraz 1013 chorych ogółem

### 8.7.1.4. LONGTERMS

#### LONGTERMS (publikacja *Montalban 2015* oraz publikacja *Kappos 2006\**) [69, 73]

##### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepięone, wieloośrodkowe, międzynarodowe**

W głównej części badania chorych zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do 3 grup przyjmujących odpowiednio FIN 5,0 mg, FIN 1,25 mg oraz PLC, okres obserwacji trwał 6 miesięcy (publikacje nie uwzględnione w analizie z powodu nie spełniania kryteriów włączenia).

Następnie przeprowadzono rerandomizację chorych przyjmujących PLC (w stosunku 1:1), po której wszyscy chorzy otrzymywali FIN 5,0 mg lub FIN 1,25 mg, wyniki przedstawiono po 24 miesiącach (publikacja *Kappos 2006* nie uwzględniona w analizie z powodu nie spełniania kryteriów włączenia).

Kolejnym etapem badania było odślepienie, po którym wszyscy chorzy otrzymywali FIN 1,25 mg, wyniki przedstawiono po 36 oraz 60 miesiącach (publikacje nie uwzględnione w analizie z powodu nie spełniania kryteriów włączenia).

Po 60. miesiącu leczenia wszyscy chorzy rozpoczęli przyjmowanie FIN 0,5 mg, wyniki przedstawiono po ponad 84 miesiącach przyjmowania FIN (włączona do analizy publikacja *Montalban 2015*).

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja centralna, blokowa (o boku wielkości 3) ze stratyfikacją względem przebiegu choroby (RRMS vs SPMS). Chorych przydzielono w stosunku 1:1:1 do grupy stosującej fingolimod w dawce 5,0mg, fingolimod w dawce 1,25 mg lub placebo;

**Zaślepienie:** tak, podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** tak, w badaniu podawano placebo w kapsułkach tak jak aktywny lek. Przydziału do grup nie znali chorzy oraz lekarze. Zakwalifikowanie chorych do grup było zaślepięone przez cały czas trwania głównej części badania oraz przez część fazy przedłużenia.

**Opis utraty chorych z badania:** tak, łącznie przedłużenie 6-miesięcznego badania przedwcześnie zakończyło 121 (49,8%) z 250 chorych, zakwalifikowanych do przedłużenia badania, w tym:

- ⊗ utracono 46 (18,9%) chorych z powodu wstąpienia zdarzeń niepożądanych, 38 (15,6%) chorych wycofało zgodę na udział w badaniu, 17 (7,0%) chorych z powodu niezadowolającej skuteczności leczenia, 12 (4,8%) chorych z powodów administracyjnych, 7 (2,9%) chorych z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych oraz 1 (0,4%) chorego z powodu zgonu.

**Wyniki dla populacji ITT:** tak; wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Klasyfikacja AOTM:** IIA;

**Sponsor:** Novartis Pharma;

**Liczba ośrodków:** 32 (10 krajów europejskich i Kanada);

**Okres obserwacji:** ponad 84 miesiące;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ ;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

##### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- ⊗  $\geq 18-60$  r.ż.;
- ⊗ nawracająca postać MS rozpoznana wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2001 roku;
- ⊗ stan niesprawności wg skali EDSS: 0-6;
- ⊗ stabilizacja neurologiczna;
- ⊗ brak rzutu choroby w czasie 30 dni przed fazą przesiewową, podczas fazy przesiewowej oraz w fazie początkowej badania;

oraz co najmniej 1 z poniższych:

- ⊗  $\geq 1$  rzut choroby w czasie ostatniego roku;
- ⊗  $\geq 2$  rzuty w czasie ostatnich 2 lat;
- ⊗  $\geq 1$  zmiana oznaczana Gd w obrazie MRI podczas fazy przesiewowej.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ stosowanie GKS w czasie 30 dni poprzedzających badanie;

<b>LONGTERMS (publikacja Montalban 2015 oraz publikacja Kappos 2006*) [69, 73]</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ terapia immunomodulująca w czasie ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>⊗ terapia immunosupresyjna w czasie ostatnich 6 miesięcy (np. azatiopryna, metotreksat), w czasie ostatnich 12 miesięcy (np. cyklofosamid) lub w czasie ostatnich 24 miesięcy (np. mitoksantron lub kladrybina);</li> <li>⊗ choroba serca, która może zwiększać ryzyko obniżenia tętna;</li> <li>⊗ liczba białych krwinek &lt;3500/mm<sup>3</sup>;</li> <li>⊗ liczba limfocytów &lt;800/mm<sup>3</sup>.</li> </ul>				
Parametr	Grupa badana (FIN 5,0 mg/FIN 1,25 mg/PLC → FIN 0,5 mg)			
	Chorzy zrandomizowani do FIN 5,0 mg	Chorzy zrandomizowani do FIN 1,25 mg	Chorzy zrandomizowani do PLC	
Liczba chorych w populacji ITT <sup>^</sup>	92	93	92	
Mężczyźni, n (%)	27 (29,3)	23 (24,7)	31 (33,7)	
Wiek [lata]	Średnia (zakres)	38,3 (18; 59)	38,0 (19; 60)	37,1 (19; 56)
	≤30, n (%)	26 (28,3)	23 (24,7)	24 (26,1)
	31-40, n (%)	26 (28,3)	38 (40,9)	33 (35,9)
	41-50, n (%)	24 (26,1)	21 (22,6)	30 (32,6)
	>50, n (%)	16 (17,4)	11 (11,8)	5 (5,4)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów do randomizacji, średnia (zakres) [lata]		9,5 (0,5; 42,2)	8,6 (0,3; 50,2)	8,4 (0,2; 28,2)
Przebieg choroby, n (%)	RRMS	80 (87,0)	83 (89,2)	83 (90,2)
	SPMS	12 (13,0)	10 (10,8)	9 (9,8)
Liczba rzutów, średnia (zakres)	W poprzednim roku	1,3 (0; 4)	1,3 (0; 5)	1,2 (0; 5)
	W poprzednich 2 latach	1,9 (0; 8)	1,9 (0; 8)	1,8 (0; 6)
Czas od ostatniego rzutu choroby, średnia (zakres) [miesiące]		6,3 (0; 26)	7,3 (1; 26)	9,2 (2; 95)
Skala EDSS, średnia (zakres) <sup>^^</sup>		2,5 (0,0; 6,0)	2,7 (0,0; 6,0)	2,6 (0,0; 6,5)
Liczba chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczanych za pomocą gadolinu, n (%) <sup>^^^</sup>		48 (62,3)	54 (65,1)	51 (63,0)
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T1-zależnych, średnia (zakres) <sup>^^^</sup>		2,8 (0; 54)	3,4 (0; 72)	2,8 (0; 47)
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T1-zależnych, średnia (zakres) [mm <sup>3</sup> ] <sup>^^^</sup>		268 (0; 5 002)	232 (0; 3 106)	417 (0; 6 341)
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T2-zależnych, średnia (zakres) [mm <sup>3</sup> ] <sup>^^^</sup>		8 722 (349; 70 218)	10 219 (293; 104 504)	8 805 (123; 62 218)

**LONGTERMS (publikacja *Montalban 2015* oraz publikacja *Kappos 2006\**) [69, 73]**

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:**

- ⊗ fingolimod 5,0 mg raz na dobę, p.o.;
- ⊗ fingolimod 1,25 mg raz na dobę, p.o.

**Interwencja kontrolna:** placebo, raz na dobę, p.o.

**Przedłużenie badania:**

po 60. miesiącu wszyscy chorzy przyjmowali FIN w dawce 0,5 mg raz na dobę, p.o.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊗ roczna częstość rzutów;
- ⊗ występowanie rzutów choroby;
- ⊗ progresja choroby (brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach);
- ⊗ zmiany w obrazie MRI (ocena ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmożeniu Gd, ocena ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, zmiana objętości mózgu);
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 84 mies.;
- ⊗ z powodu braku możliwości zestawienia z danymi z krótkiego okresu obserwacji:
  - ⊗ punkty końcowe analizowane *post-hoc*;
  - ⊗ ocena jakości życia za pomocą kwestionariuszy HAQUAMS<sup>70</sup>, BDI-II<sup>71</sup> i CGI<sup>72</sup>;
  - ⊗ wynik w skali EDSS;
  - ⊗ profil bezpieczeństwa – zdarzenia, których nie można było zestawzić z wynikami dla krótkiego okresu obserwacji);
- ⊗ ponieważ celem analizy było przedstawienie danych dla FIN w dawce 0,5 mg:
  - ⊗ profil bezpieczeństwa przedstawiony oddzielnie dla chorych zrandomizowanych do FIN 5,0/1,25 mg lub PLC.

\*publikacja *Kappos 2006* wykorzystana jedynie do opisu metodyki badania

^w przedłużeniu badania wzięło udział 250 chorych, a 122 chorych ukończyło ponad 84 miesięczne przedłużenie badania

^^dane dostępne dla 91, 93 i 91 chorych odpowiednio w grupach FIN 5,0 mg, FIN 1,25 mg oraz PLC

^^^dane dostępne dla 77, 83 i 81 chorych odpowiednio w grupach FIN 5,0 mg, FIN 1,25 mg oraz PLC

<sup>70</sup> ang. *Hamburg Quality of Life Questionnaire Multiple Sclerosis* – kwestionariusz jakości życia w stwardnieniu rozlanym opracowany w Hamburgu

<sup>71</sup> ang. *Beck Depression Inventory* – Skala Depresji Becka

<sup>72</sup> ang. *Clinical Global Impressions Scale* – Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego

### 8.7.1.5. Kappos 2014

Kappos 2014 [66]				
METODYKA				
<p><b>Badanie dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzone na podstawie zintegrowanej analizy wyników badań prospektywnych FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS, badania II fazy oraz ich kontynuacji; Dane z publikacji wykorzystano także w analizie badania FREEDOMS.</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> chorzy byli klasyfikowani do grup zgodnie z dawką FIN stosowaną w badaniach uwzględnionych w analizie;</p> <p><b>Skala NICE:</b> ocena w skali NICE nie jest możliwa;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> n/d (dane analizowano wtórnie);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> ocena według klasyfikacji AOTMiT nie jest możliwa;</p> <p><b>Sponsor:</b> Novartis Pharma AG;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> zależnie od badania (minimum 6 m-cy w badaniu 2 fazy oraz minimum 24 miesiące w badaniach 3 fazy; długookresowa kontynuacja leczenia FIN w ramach fazy otwartej w badaniach RCT);</p> <p><u>Okres obserwacji dla którego zaprezentowano wyniki:</u> &gt;84 mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> opisowa;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>				
POPULACJA				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><u>Badanie II fazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek: 18-60 lat;</li> <li>⊗ RRMS zdiagnozowane zgodnie z kryteriami Mc Donalda (2001);</li> <li>⊗ co najmniej 1 rzut choroby stwierdzony w roku poprzedzającym lub co najmniej 2 w czasie 2 lat poprzedzających kwalifikację;</li> <li>⊗ co najmniej 1 zmiana oznaczona za pomocą gadolinu zidentyfikowana za pomocą badania MRI w czasie okresu przesiewowego;</li> <li>⊗ EDSS od 0 do 6 pkt.</li> </ul> <p><u>Badania III fazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek: 18-55 lat;</li> <li>⊗ RRMS zdiagnozowane zgodnie z kryteriami Mc Donalda (Polman 2005);</li> <li>⊗ co najmniej 1 rzut choroby stwierdzony w roku poprzedzającym lub co najmniej 2 w czasie 2 lat poprzedzających kwalifikację;</li> <li>⊗ co najmniej 1 zmiana oznaczona za pomocą gadolinu zidentyfikowana za pomocą badania MRI w czasie okresu przesiewowego;</li> <li>⊗ EDSS od 0 do 5,5 pkt.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia (dotyczy wszystkich badań):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stwierdzenie rzutu choroby lub zastosowanie leczenia kortykosteroidów w czasie 30 dni przed randomizacją;</li> <li>⊗ zastosowanie leków immunosupresyjnych i immunosupresja spowodowana chorobą;</li> <li>⊗ WBC<sup>73</sup>: &lt;0,5 × 10<sup>9</sup>/l;</li> <li>⊗ leukocyty: &lt;0,8×10<sup>9</sup>/l.</li> </ul>				
Dane demograficzne				
Parametr	FINGO 5,0/1,25/0,5 mg	FINGO 1,25/0,5 mg	FINGO 0,5 mg	Ogółem
Liczba chorych	137	1 776	1640	3 553
Ekspozycja na FIN, n (%)	≥ 6 m-cy 118 (86,1)	1538 (86,6)	1484 (90,5)	3140 (88,4)

<sup>73</sup> ang. *white blood cells* – wskaźnik liczby białych krwinek

<b>Kappos 2014 [66]</b>					
	≥ 1 roku	108 (78,8)	1400 (78,8)	1360 (82,9)	2868 (80,7)
	≥ 2 lat	96 (70,1)	1068 (60,1)	1083 (66,0)	2247 (63,2)
	≥ 3 lat	85 (62,0)	708 (39,9)	717 (43,7)	1510 (42,5)
	≥ 5 lat	65 (47,4)	75 (4,2)	0 (0)	140 (3,9)
	≥ 7 lat	11 (8,0)	19 (1,1)	0 (0)	30 (0,8)
<b>Ekspozycja na lek, pacjentolata</b>		566,2	4385,3	4118,9	9070,4
<b>Ekspozycja na lek, dni</b>	<b>Średnia</b>	1509,6	901,9	917,3	932,4
	<b>Mediana</b>	1542	890	966	930
<b>INTERWENCJA</b>					
<b>Interwencja badana:</b> fingolimod w dawce 0,5 mg:					
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w badaniu II fazy chorzy przyjmowali FIN w dawce 5,0 mg, następnie w okresie od 15. do 24. m-ca FIN w dawce 1,25 mg i ostatecznie w okresie od 24. do 60. m-ca FIN w dawce 0,5 mg.</li> <li>⊗ w badaniach III fazy chorzy początkowo zostali zrandomizowani do FIN w dawce 1,25 mg, w czasie kontynuacji badań przyjmowali lek w dawce 0,5 mg.</li> </ul>					
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>					
<b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ profil bezpieczeństwa – zbieżne punkty końcowe z wynikami dla FIN w krótkim okresie obserwacji dla wszystkich chorych ogółem;</li> </ul>					
<b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe z uwagi na brak możliwości zestawienia z wynikami dla FIN w krótkim okresie obserwacji;</li> <li>⊗ punkty końcowe w podziale na podgrupy w zależności od dawki (uwzględniano wyłącznie wyniki dla chorych ogółem);</li> <li>⊗ wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż 84 mies.</li> </ul>					

### 8.7.1.6. Prosperini 2016

Prosperini 2016 [76]			
METODYKA			
<p><b>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, wieloramienne, porejestracyjne, wieloośrodkowe</b>  <b>(z uwagi na przyjęte kryterium populacji i metodyki, do analizy włączono wyłącznie chorych z ramienia B – populacja RES RRMS)</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> w badaniu oceniano dane dla chorych z 8 ośrodków we Włoszech, spełniających kryterium populacji (uprzednio nieleczeni chorzy, w przypadku których w ciągu jednego roku wystąpiły dwa lub więcej rzutów oraz jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu i rdzenia kręgowego (RES RRMS) lub chorzy z <math>\geq 2</math> rzutami lub 1 rzutem związanym z co najmniej 2-punktowym wynikiem w skali EDSS stwierdzonym w ciągu poprzedniego roku stosowania GA lub IFN beta). Przydział chorych do grup był zgodny z włoskimi kryteriami regulacyjnymi – jako pierwsze leczenie chorzy otrzymali NTZ lub FNG. Natomiast w przypadku populacji RES RRMS włączona została również grupa chorych spełniających te same kryterium populacji, którzy rozpoczęli wysokodawkową terapię INF beta-1b lub IFN beta-1a, a w przypadku populacji SOT RRMS, włączona została również grupa chorych spełniających kryterium populacji, u których zmienili terapię z IFN beta na GA lub odwrotnie, w związku z preferencją chorego lub brakiem dostępności innych leków;</p> <p><b>Skala NOS (ocena badań kohortowych):</b>            Dobór próby: ****;            Porównywalność: **;            Punkt końcowy: ***;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID;  <b>Sponsor:</b> brak;  <b>Liczba ośrodków:</b> 8 (Włochy);  <b>Okres obserwacji:</b> okres obserwacji wynosił 24 miesiące;  <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>; W badaniu przeprowadzono procedurę doboru dostosowanej populacji w stosunku 1:1:1 w zakresie 0,05-0,1, bez zastępowania. W celu oszacowania warunkowego prawdopodobieństwa otrzymania FIN, NAT lub IFN beta zastosowano wieloczynnikową regresję logiczną;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>			
POPULACJA			
<p><b>Kryteria włączenia (RES RRMS):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na RRMS;</li> <li>⊗ brak wcześniejszego leczenia DMT;</li> <li>⊗ <math>\geq 2</math> rzutów w ciągu ostatniego roku;</li> <li>⊗ jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub rdzenia kręgowego;</li> <li>⊗ terapia NAT, FIN, IFN beta-1a lub IFN beta-1b.</li> </ul> <p><b>Kryteria włączenia (SOT RRMS):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy na RRMS;</li> <li>⊗ <math>\geq 2</math> rzutów lub <math>\geq 1</math> rzut prowadzący do zmiany wyniku w skali EDSS o <math>\geq 2</math> punkty w ciągu ostatniego roku;</li> <li>⊗ wcześniejsze nieskuteczne leczenie GA lub IFN beta przez okres co najmniej jednego roku;</li> <li>⊗ terapia NAT, FIN, IFN beta-1a, IFN beta-1b lub GA;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ uprzednie stosowanie leków immunosupresyjnych (populacja SOT RRMS).</li> </ul>			
Dane demograficzne (RES RRMS)			
Parametr	FIN	NAT	IFN beta (IFN beta-1a / IFN beta-1b)
Liczba chorych, n	63	60	93



<b>Prosperini 2016 [76]</b>			
Mężczyźni, n (%)	23 (36,5)	28 (46,7)	29 (31,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]	33,4 (8,9)	29,4 (11,4)	30,3 (8,7)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów, średnia SD [lata]	3,6 (4,3)	3,2 (3,7)	1,8 (2,3)
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,5 (1,1)	2,8 (1,4)	1,8 (0,8)
Liczba rzutów w poprzednim roku, średnia (SD)	2,0 (0,7)	2,1 (0,8)	2,2 (0,6)
Populacja dopasowana (RES RRMS)			
Liczba chorych, n	40	40	40
Mężczyźni, n (%)	15 (37,5)	16 (35)	13 (32,5)
Wiek, średnia (SD) [lata]	32,1 (9,3)	30,4 (7,8)	32,2 (8,9)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów, średnia SD [lata]	2,3 (2,9)	2,2 (2,2)	2,1 (1,7)
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,1 (0,9)	2,1 (0,8)	2,1 (0,9)
Liczba rzutów w poprzednim roku, średnia (SD)	2,1 (0,6)	2,1 (0,7)	2,1 (0,5)
Dane demograficzne (RRMS)			
Parametr	FIN	NAT	IFN beta / GA
Liczba chorych, n	202	215	150
Mężczyźni, n (%)	54 (26,7)	64 (29,8)	49 (32,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	38,7 (9,7)	34,1 (9,3)	37,5 (8,7)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów, średnia SD [lata]	9,3 (7,2)	7,5 (5,3)	8,6 (6,4)
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,7 (1,3)	2,6 (1,2)	2,5 (1,2)
Liczba rzutów w poprzednim roku, średnia (SD)	1,4 (0,8)	1,7 (0,7)	1,3 (0,5)
Ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd, n (%)	105 (52,0)	142 (66,0)	93 (62,0)
Populacja dopasowana (RRMS)			
Liczba chorych, n	110	110	110
Mężczyźni, n (%)	35 (31,8)	27 (24,5)	33 (30,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,1 (9,2)	37,2 (9,4)	36,7 (8,8)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów, średnia SD [lata]	7,8 (5,8)	8,5 (5,8)	8,5 (6,3)
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,6 (1,1)	2,7 (1,1)	2,7 (1,3)
Liczba rzutów w poprzednim roku, średnia (SD)	1,4 (0,6)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)
Ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd, n (%)	66 (60,0)	67 (60,9)	69 (62,7)
INTERWENCJA			
<b>Interwencja badana:</b>			
⊗ fingolimod.			
<b>Interwencja kontrolna:</b>			
⊗ natalizumab;			
⊗ interferon beta (oceniwane łącznie):			

### Prosperini 2016 [76]

- \* interferon beta-1a, w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu s.c. (N=51 chorych w populacji RES RRMS);
- \* interferon beta-1b, w dawce 250 µg co drugi dzień s.c. (N=42 chorych w populacji RES RRMS).
- \* octan glatirameru (w przypadku grupy A – wcześniej leczonych chorych);

Podano informację, iż schemat podawania oraz dawkowanie FIN oraz NAT u chorych był zgodny z włoskimi standardami terapeutycznymi (w publikacji podano odwołanie do włoskich wytycznych klinicznych stosowania NAT z 2011 roku). W wytycznych tych nie podano zaleceń co do dawkowania leków, a jedynie odniesiono się do specyfiki stosowania natalizumabu [9].

### PUNKTY KOŃCOWE

#### Punkty końcowe uwzględnione w analizie (RES RRMS):

- \* NEDA-3;
- \* występowanie rzutów choroby;
- \* progresja choroby (postęp niesprawności potwierdzony po 6 miesiącach na podstawie EDSS, redukcja niesprawności potwierdzona po 6 miesiącach na podstawie EDSS);
- \* zmiany w obrazie MRI (pojawienie się  $\geq 1$  ogniska demielinizacyjnego widocznego po wzmocnieniu Gd lub  $\geq 1$  nowego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych)

#### Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie (RES RRMS):

- \* punkty końcowe przedstawione dla populacji SOT RRMS (w badaniu grupa A) – populacja nie spełniała kryteriów włączenia do analizy;
- \* punkty końcowe przedstawione dla populacji RES RRMS porównujące NAT z IFN beta – porównanie tych interwencji nie stanowiło przedmiotu analizy.

## 8.7.2. III etap

### 8.7.2.1. AFFIRM

AFFIRM (publikacje Kappos 2013, AWA 2016, Hutchinson 2009, Polman 2006) <sup>4</sup> [51, 62, 70, 75]
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepięone, wieloośrodkowe, międzynarodowe</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja ze stratyfikacją metodą blokową względem ośrodku. Przy pomocy wielocyfrowego numeru identyfikacyjnego wprowadzonego przez system umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (ang. <i>interactive voice response system</i>) 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;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> 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 neurologicy 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;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, łącznie 83 (8,8%) z 942 zrandomizowanych do badania chorych przedwcześnie zakończyło badanie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 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;</li> <li>⊗ 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;</li> </ul> <p>Ponadto 24 (3,8%) chorych w grupie NAT i 15 (4,8%) chorych w grupie PLC przerwało stosowanie leczenia<sup>74</sup>.</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> 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;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Biogen Idec and Elan Pharmaceuticals;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 99 (Europa, Ameryka Północna, Australia i Nowa Zelandia);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 miesiące;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <math>\geq 18</math>-50 r.ż.;</li> <li>⊗ RRMS rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2001 roku;</li> <li>⊗ stan niesprawności wg skali EDSS: 0,0-5,0;</li> <li>⊗ zmiany demielinizacyjne związane z rozwojem MS stwierdzone w czasie badania MRI czaszki;</li> <li>⊗ <math>\geq 1</math> potwierdzony w dokumentacji medycznej rzut choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p>

<sup>74</sup> chorzy, którzy przerwali leczenie ukończyli cały okres obserwacji w badaniu (tj. 24 miesiące)

<b>AFFIRM (publikacje Kappos 2013, AWA 2016, Hutchinson 2009, Polman 2006)^ [51, 62, 70, 75]</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ postać stwardnienia rozlanego inna niż RRMS (PPMS<sup>75</sup>, PRMS<sup>76</sup>, SPMS);</li> <li>⊕ rzut choroby w czasie 50 dni przed podaniem pierwszej dawki leku badanego;</li> <li>⊕ stosowanie cyklofosfamid lub mitoksantronu w czasie ostatniego roku;</li> <li>⊕ stosowanie interferonu beta, octanu glatirameru, cyklosporyny, azatiopryny, metotreksatu, podawanych dożylnie immunoglobulin lub innych leków modyfikujących przebieg choroby w czasie ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>⊕ stosowanie interferonu beta i/lub octanu glatirameru innych leków modyfikujących przebieg choroby dłużej niż 6 miesięcy.</li> </ul>			
Parametr	Grupa badana (NAT)	Grupa kontrolna (PLC)	
Chorzy na RES RRMS*			
Chorzy na RES RRMS, uprzednio nieleczeni <sup>^</sup> , 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) <sup>^</sup>	2,45 (1,19)	2,28 (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 McDonald'a, 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) [lata]	5 (0; 34)	6 (0; 33)	
Czas od rozpoznania MS, mediana (zakres) [lata]	2 (0; 24)	2 (0; 23)	
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)

<sup>75</sup> ang. *primary progressive multiple sclerosis* – postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozlanego

<sup>76</sup> ang. *progressive relapsing multiple sclerosis* – postępująco-nawracająca postać stwardnienia rozlanego

<b>AFFIRM (publikacje Kappos 2013, AWA 2016, Hutchinson 2009, Polman 2006)^ [51, 62, 70, 75]</b>			
	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 niesprawności 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)
Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu 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)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> natalizumab i.v. w dawce 300 mg, podawany co 4 tygodnie;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> placebo i.v., podawane co 4 tygodnie.</p> <p>Leczenie stosowano maksymalnie przez 116 tygodni.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> w przypadku rzutu choroby, w zależności od decyzji lekarza neurologa, chorym podawano metylprednizolon w dawce 1000 mg/dobę przez 3-5 dni. Chorzy, u których wystąpił potwierdzony po 3 miesiącach postęp niesprawności, mogli kontynuować udział w badaniu oraz mieli możliwość otrzymania dodatkowego, dopuszczonego w protokole leczenia ratunkowego stosowanego w MS.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ roczna częstość rzutów (ARR);</li> <li>⊗ progresja choroby (skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach, liczba chorych z postępem niesprawności potwierdzonym po 3 miesiącach);</li> <li>⊗ zmiany w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe, których uwzględnienie nie było możliwe w porównaniu pośrednim:</li> </ul>			

**AFFIRM (publikacje Kappos 2013, AWA 2016, Hutchinson 2009, Polman 2006)^ [51, 62, 70, 75]**

- \* nieanalizowane w populacji RES RRMS;
- \* punkty końcowe o rozbieżnej definicji względem wyników dla FIN.

^publikacja *Polman 2006* stanowiła główną publikację do badania; publikacja *Kappos 2013* posłużyła do uzupełnienia opisu metodyki; publikacja *Hutchinson 2009* oraz *AWA 2016* stanowiły źródło wyników dla chorych w populacji RES RRMS

\*wysoką aktywność choroby definiowano jako wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz obecność co najmniej jednej zmiany widocznej po wzmocnieniu gadolinem w obrazach T1-zależnych w chwili włączenia do badania

\*\* określona przez badacza w chwili kwalifikacji do badania

^na podstawie publikacji *Kappos 2013*

### 8.7.2.2. XPERIENCIA-5

XPERIENCIA-5 (publikacja Arnal-Garcia 2014) [52]		
METODYKA		
<p><b>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, jednoramienne, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> włączano kolejno chorych spełniających kryteria włączenia do badania; chorzy byli włączani od czerwca 2012 do lutego 2013 roku;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> wszyscy chorzy byli leczeni GA przez co najmniej 5 lat, po średnio 6,8 (SD: 1,6) latach 22 chorych (14,8%) przerwało leczenie z powodów: niewystarczającej odpowiedzi klinicznej na leczenie (N=10), niewystarczającej odpowiedzi radiologicznej (N=3), progresji do SPMS (N=3), ciąży (N=3), zdarzeń niepożądanych (N=3), progresji radiologicznej i klinicznej (N=1) oraz z powodu decyzji chorego (N=1). Dwóch pacjentów przerwało leczenie z więcej niż jednego powodu;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> Teva Pharma Spain;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 28 (Hiszpania);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> co najmniej 5 lat (średnia: 6,9 (SD:1,4) lat = 82,8 (SD: 16,8) mies.);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej p=0,05;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek: 18-60 lat;</li> <li>⊗ RRMS;</li> <li>⊗ leczenie GA przez co najmniej 5 lat.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chorzy, w rekordach których istniały braki danych dotyczących EDSS lub liczby rzutów w czasie leczenia GA oraz dotyczących okresu obserwacji w czasie leczenia GA.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (GA)	
Liczba chorych	149	
Średnia wieku (SD) [lata]	36,3 (7,6)	
Średnia wieku w momencie diagnozy MS, (SD) [lata]	32,5 (7,8)	
Liczba mężczyzn, n (%)	44 (29,5)	
Postać MS, n (%)	RRMS	149 (100,0)
	SPMS	0 (0,0)
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,2 (1,3)	
Liczba rzutów w roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia w badaniu, średnia (SD)	1,5 (1,0)	
Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinu, średnia (SD)	0,7 (1,5)	
Liczba nowych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, średnia (SD)	3,5 (6,0)	
Czas trwania MS, średnia (SD) [mies.]	3,8 (3,8)	
Liczba chorych wcześniej leczonych z powodu MS, n (%)	63 (42,3)	
Wcześniejsze leczenie, n (%)	IFN beta-1a s.c.	22 (14,8)

<b>XPERIENCIA-5 (publikacja Arnal-Garcia 2014) [52]</b>		
	IFN beta-1a i.m.	21 (14,1)
	IFN beta-1b	13 (8,7)
	Mitoksantron	6 (4,0)
	Azatiopryna	1 (0,7)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> Octan glatirameru (lek Copaxone®, TevaPharmaceuticals Ltd.), sposób podania i dawkowanie zgodne z praktyką (nie przedstawiono szczegółowych danych na temat zastosowanej dawki leku).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dla okresu obserwacji wynoszącego 6 lat (72 mies.): <ul style="list-style-type: none"> <li>* ARR;</li> <li>* występowanie rzutów choroby;</li> <li>* brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe oceniane dla okresu obserwacji: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 oraz 9 lat: <ul style="list-style-type: none"> <li>* ARR;</li> <li>* występowanie rzutów choroby;</li> <li>* brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach;</li> </ul> </li> <li>⊗ punkty końcowe z uwagi na brak możliwości zestawienia z wynikami dla FIN – brak zbieżnych punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>* wynik w skali EDSS (średnia, liczba chorych z wynikiem &lt;6 oraz ≥8 pkt);</li> <li>* redukcja lub brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS (niespójna definicja z definicją dla FIN);</li> <li>* zmiany w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych).</li> </ul> </li> </ul>		



### 8.7.2.3. Izquierdo 2015

Izquierdo 2015 [63]		
METODYKA		
<p><b>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, jednoośrodkowe</b> (z uwagi na przyjęte kryterium interwencji, do analizy włączono wyłącznie wyniki dla grupy GA)  <b>Przydział chorych do grup:</b> zgodnie z zastosowaną interwencją (GA vs inna niż GA);  <b>Skala NOS (ocena badań kohortowych):</b>            Dobór próby: ***;            Porównywalność: **;            Punkt końcowy: ***;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);  <b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID;  <b>Sponsor:</b> Teva Pharma S.L.U. oraz częściowo Asociacion Neuroinvest;  <b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Hiszpania);  <b>Okres obserwacji:</b> do zamknięcia baz (1 października 2012r.), średni okres obserwacji w grupie GA 81,1 (SD: 51,8) a w grupie nie-GA 92,4 (SD: 60,2) miesięcy;  <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej p=0,05;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wszyscy chorzy włączeni do bazy danych Oddziału neurologii szpitala uniwersyteckiego Virgen Macarena (Sewilla, Hiszpania) do 1 października 2012 r.;</li> <li>⊗ leczeni GA lub po zmianie leczenia z GA na inny lek (zmiana spowodowana brakiem skuteczności lub brakiem tolerancji GA).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie przedstawiono.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (GA)	Grupa kontrolna (nie GA)
Liczba chorych	120	60
Średnia wieku, (SD) [lata]	44,5 (10,6)	40,7 (10,2) <sup>^</sup>
Średnia wieku w momencie diagnozy MS, (SD) [lata]	35,4 (10,9) <sup>^^</sup>	31,4 (8,7) <sup>^^</sup>
Liczba mężczyzn, n (%)	44 (36,7)	14 (23,7) <sup>^</sup>
Postać MS, n (%)	RRMS	112 (93,3)
	SPMS	8 (6,7)
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,0 (1,3) <sup>^^^</sup>	2,4 (1,7) <sup>^^^</sup>
Liczba rzutów w roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia w badaniu, średnia (SD)	0,97 (0,18)	0,98 (0,13)
Ocena jakości życia w skali EQ-5D, średnia (SD)	0,76 (0,11)	0,73 (0,14)
Czas trwania MS, średnia (SD) [mies.]	61,2 (74,3) <sup>^^^</sup>	67,3 (83,6) <sup>^^^</sup>

<b>Izquierdo 2015 [63]</b>
<b>INTERWENCJA</b>
<p><b>Interwencja badana:</b> octan glatirameru (Copaxone®, Teva Pharmaceuticals Ltd.), sposób podania i dawkowanie zgodne z praktyką (nie przedstawiono szczegółowych danych na temat zastosowanej dawki leku).</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> inne produkty stosowane w leczeniu MS, m.in. interferon beta-1a (38,8%), interferon beta-1b (17,7%), fingolimod (16,5%), natalizumab (15,9%), mitoksantron (6,5%) i inne, takie jak alemtuzumab, amantadyna, azatiopryna i kortykosteroidy (4,7% chorych).</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ARR;</li> <li>⊗ redukcja lub brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS;</li> <li>⊗ postęp niesprawności na podstawie EDSS.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dla chorych z grupy nie GA (nie spełnianie kryterium interwencji);</li> <li>⊗ punkty końcowe z uwagi na brak możliwości zestawienia z wynikami dla FIN – brak zbieżnych punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jakość życia (kwestionariusz EQ-5D);</li> <li>⊗ występowanie rzutów choroby;</li> <li>⊗ wynik w skali EDSS (średnia, czas do osiągnięcia 4/6 pkt EDSS);</li> <li>⊗ redukcja lub brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS (niespójna definicja z definicją dla FIN);</li> <li>⊗ zmiany w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych).</li> </ul> </li> </ul>

^dane dla 59 chorych w grupie kontrolnej

^^dane dla 105 chorych w grupie GA oraz 50 chorych w grupie kontrolnej

^^^dane dla 116 chorych w grupie GA oraz 56 chorych w grupie kontrolnej

### 8.7.2.4. Johnson 2003 / Ford 2006

Johnson 2003 / Ford 2006 (publikacje Johnson 1995*, Johnson 2003, Ford 2006) [64, 65, 60]
<b>METODYKA</b>
<p><b>Kontynuacja badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego: badanie otwarte (z uwagi na przyjęte kryterium interwencji, do analizy włączono wyłącznie wyniki dla grupy GA)</b></p> <p><b>W głównej części badania (publikacja Johnson 1995) chorych zrandomizowano do 2 grup przyjmujących GA oraz PLC. Okres obserwacji trwał 24 miesiące (publikacje do głównej części badania nie są uwzględniane w analizie z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia).</b></p> <p><b>W publikacji Johnson 2003 oraz Ford 2006 przedstawiono wyniki dla chorych, którzy przez ok. 30 miesięcy (zakres 26-35 miesięcy) przyjmowali GA lub PLC, a następnie kontynuowali leczenie w ramach badania otwartego, w którym poddani zostali terapii GA.</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja centralna;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> tak, w badaniu podawano placebo zawierające w składzie mannitol (tak jak GA). Przydziału do grup nie znali chorzy, lekarze oraz personel zbierający wyniki i zespół monitorujący bezpieczeństwo;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, z badania w okresie obserwacji wynoszącym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 10 lat: utracono ogółem 124 chorych (w tym z okresu obserwacji utracono 14 chorych, z powodu zdarzeń niepożądanych 23 chorych, z powodu decyzji chorego/innych przyczyn 87 chorych);</li> </ul> <p><b>Wyniki dla populacji ITT<sup>77</sup>:</b> 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 (na podstawie głównej części badania); n/d (dla kontynuacji badania);</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA (główna część badania);</p> <p><b>Sponsor:</b> Federal Food and Drug Administration Orphan Drug Program No. FD-4000559-01, the National Multiple Sclerosis Society no. RG 2202-A-6 i Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Petah Tiqva, Israel. Otwarta faza badania finansowana była również przez Teva Pharmaceuticals USA, Kulpsville, Pennsylvania i Teva Neuroscience, Kansas City, Missouri;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 11 (USA);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Johnson 2003 – 6 lat, Ford 2006 – maks. 10 lat;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i> (na podstawie głównej części badania), n/d (dla kontynuacji badania).</p>
<b>POPULACJA</b>
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><u>Główna część badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 18-45 r.ż.;</li> <li>⊗ MS rozpoznana wg kryteriów diagnostycznych Posera lub na podstawie wyników badań laboratoryjnych;</li> <li>⊗ co najmniej 2 jednoznacznie potwierdzone rzuty w czasie ostatnich 2 lat;</li> <li>⊗ stan niesprawności wg skali EDSS: 0-5,0;</li> <li>⊗ pierwszy rzut choroby stwierdzony co najmniej 1 rok przed randomizacją;</li> <li>⊗ stabilizacja neurologiczna lub brak przyjmowania kortykosteroidów przez co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>⊗ zastosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji u kobiet.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p>

<sup>77</sup>ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

**Johnson 2003 / Ford 2006 (publikacje Johnson 1995\*, Johnson 2003, Ford 2006) [64, 65, 60]**

**Główna część badania**

- ⊗ przyjmowanie GA lub innej terapii immunosupresyjnej z chemioterapią (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna) lub stosowanie napromieniania;
- ⊗ ciąża lub okres karmienia piersią;
- ⊗ cukrzyca insulinozależna;
- ⊗ pozytywny wynik testu serologicznego na obecność HIV<sup>78</sup> lub HTLV-1<sup>79</sup>;
- ⊗ borelioza;
- ⊗ konieczność stosowania aspiryny lub długotrwałego zażywania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Udział w kontynuacji badania nie był ograniczony dodatkowymi kryteriami selekcji chorych.

Parametr	Grupa badana (GA)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	125	126
Mężczyźni, n (%)	37 (29,6)	30 (23,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]	34,6 (6,0)	34,3 (6,5)
Rasa biała, n (%)	118 (94,4)	118 (93,6)
Liczba rzutów w poprzednich 2 latach, średnia (SD)	2,9 (1,3)	2,9 (1,1)
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,8 (1,2)	2,4 (1,3)
Czas trwania MS, średnia (SD)	7,3 (4,9)	6,6 (5,1)

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** octan glatirameru w dawce 20 mg raz na dobę, s.c.

**Interwencja kontrolna:** placebo, raz na dobę, s.c.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

Publikacja Johnson 2003 – dla okresu obserwacji wynoszącego 72 mies.:

- ⊗ występowanie rzutów choroby;
- ⊗ redukcja lub brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS;
- ⊗ postęp niesprawności na podstawie EDSS.

Publikacja Ford 2006 – dla okresu obserwacji wynoszącego około 84 mies.:

- ⊗ ARR.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

Publikacja Johnson 2003:

- ⊗ punkty końcowe dla chorych z grupy B, którzy otrzymywali najpierw PLC, następnie aktywne leczenie (nie spełnianie kryterium interwencji);
- ⊗ ARR (przedstawiono wynik dla ARR z publikacji Ford 2006 dla bardziej zbliżonego okresu obserwacji względem wyników dla FIN);
- ⊗ występowanie rzutów choroby (dla okresów obserwacji innych niż 72 mies.);
- ⊗ punkty końcowe dla progresji choroby w podziale na podgrupy (w zależności od występowania rzutów choroby);
- ⊗ wynik w skali EDSS;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (brak punktów końcowych możliwych do zestawienia z wynikami dla FIN).

Publikacja Ford 2006:

- ⊗ ARR dla innego okresu obserwacji niż 7 lat (84 mies. – najbardziej zbliżony okres obserwacji z wynikami dla FIN);
- ⊗ punkty końcowe dla całkowitego okresu obserwacji wynoszącego 10 lat lub analizowane w odstępach 1 roku od początku badania do 12 lat (w publikacji Johnson 2003 przedstawiono dla bardziej zbliżonego okresu obserwacji względem wyników dla FIN):

<sup>78</sup> ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności

<sup>79</sup> ang. *human T-lymphotropic virus 1* – ludzki wirus T-limfotropowy 1

**Johnson 2003 / Ford 2006 (publikacje Johnson 1995\*, Johnson 2003, Ford 2006) [64, 65, 60]**

- ⊗ występowanie rzutów choroby;
- ⊗ redukcja lub brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS;
- ⊗ postęp niesprawności na podstawie EDSS;
- ⊗ punkty końcowe w podziale na chorych utraconych i nieutraconych z badania;
- ⊗ punkty końcowe z uwagi na brak możliwości zestawienia z wynikami dla FIN – brak zbieżnych punktów końcowych:
  - ⊗ wynik w skali EDSS (średnia, czas do uzyskania EDSS=4, 6 lub 8);
  - ⊗ profil bezpieczeństwa (przedstawiono dla całkowitego okresu obserwacji wynoszącego 10 lat).

\*publikacja główna do badania randomizowanego, uwzględniona jedynie w opisie metodyki badania

### 8.7.2.5. Rio 2005

Rio 2005 [79]			
METODYKA			
<p><b>Badanie prospektywne, obserwacyjne, kohortowe, wieloramienne, jednośrodkowe</b> (z uwagi na przyjęte kryterium metodyki do analizy włączony wyłącznie chorych z grupy IFN beta-1b – powyżej 100 chorych dla 5-letniego okresu obserwacji)</p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> włączano chorych spełniających kryteria włączenia do badania, po szczegółowym badaniu neurologicznym; chorzy byli włączani do badania w latach 1995 do 2004;</p> <p><b>Skala NOS (ocena badań kohortowych):</b> Dobór próby: ***; Porównywalność: *; Punkt końcowy: ***;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> wykluczonych z całego okresu obserwacji (przy czym uczestniczących w zaplanowanych wizytach kontrolnych) zostało 16% chorych leczonych produktem Betaferon®, 12% leczonych produktem Avonex® oraz 10% leczonych produktem Rebif®. Zaprzeszanie leczenia produktem Betaferon® najczęściej było spowodowane progresją choroby (10%) oraz decyzją chorego (6%). W przypadku produktu Avonex® było to odpowiednio 8% i 4% chorych, a w przypadku produktu Rebif® – odpowiednio 3% i 2%. Ponadto leczenie produktem Rebif® przedwcześnie zakończyło z powodu reakcji alergicznych 2% chorych.</p> <p>Z okresu obserwacji utracono 8 chorych (1 chorego w czasie pierwszych 24 m-cy, 4 chorych w 3 roku obserwacji oraz 3 chorych w 4 roku obserwacji);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIIB;</p> <p><b>Sponsor:</b> FEM (Fundació Esclerosi Multiple) i Red CIEN (instytucje częściowo wspierające ośrodek badawczy);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 (Hiszpania);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> średnio 4 lata (48,3 miesiąca (SD: 28,7), wyniki przedstawiono także dla chorych leczonych 5 lat;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej p=0,05;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>			
POPULACJA			
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ spełnienie kryteriów Posera;</li> <li>⊗ rozpoczęcie leczenia IFN ze względu na aktywną chorobę (RRMS) z 2 lub większą liczbą rzutów w czasie ostatnich 2 lat;</li> <li>⊗ wynik EDSS w przedziale od 0 do 5,5 pkt.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie przedstawiono.</li> </ul>			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana (IFN beta)		
Liczba chorych ogółem	495		
Interwencja	IFN beta-1b (Betaferon®)	IFN beta-1a i.m. (Avonex®)	IFN beta-1a s.c. (Rebif®)
Liczba chorych w grupach*	176	165	152
Średnia wieku, (SD) [lata]	33,2 (9,4)	35,3 (9,3)	31,3 (9,1)
Średnia wieku w momencie diagnozy MS, (SD) [lata]	26,9 (8,5)	29,2 (8,5)	26,7 (8,4)
Liczba mężczyzn, n (%)**	62 (35,2)	48 (29,1)	40 (26,3)
Postać MS, n (%)	RRMS	b/d (100)	
	SPMS	0 (0,0)	

<b>Rio 2005 [79]</b>			
<b>Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)</b>	2,4 (1,1)	2 (0,9)	2 (1,1)
<b>Liczba rzutów w roku poprzedzającym rozpoczęcie leczenia w badaniu, średnia (SD)***</b>	1,36 (0,7)	1,07 (0,5)	1,21 (0,5)
<b>Czas trwania MS, średnia (SD) [mies.]</b>	6,1 (5,2)	6,1 (5,8)	5,1 (4,9)
<b>Liczba chorych, którzy ukończyli 5-letni okres obserwacji (%)</b>	114 (64,8)	37 (11,4)	17 (11,2)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> w badaniu chorzy przyjmowali w zależności od grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ IFN beta-1b (Betaferon®),</li> <li>⊗ IFN beta-1a i.m. (Avonex®);</li> <li>⊗ IFN beta-1a s.c. (Rebif®).</li> </ul> <p>Sposób podania i dawkowanie zgodne z praktyką, nie przedstawiono szczegółowych danych na temat stosowanych dawek.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ARR dla okresu obserwacji wynoszącego 60 mies. (5 lat).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe dla chorych z grupy IFN beta-1a i.m. oraz IFN beta-1a s.c. (okres obserwacji wynoszący 5 lat ukończyło mniej niż 100 chorych w grupach – niespełnianie kryterium metodyki w analizie);</li> <li>⊗ punkty końcowe oceniane w okresie obserwacji krótszym niż 5 lat (60 mies.): <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ARR;</li> <li>⊗ występowanie rzutów choroby;</li> <li>⊗ progresja choroby (ocena postępu niesprawności na podstawie EDSS);</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> </li> </ul>			

\*nie podano liczebności grup chorych, dla których przedstawiono charakterystykę demograficzną, natomiast przedstawiono liczebność grup chorych dla których podano ARR przed rozpoczęciem badania

\*\*obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji oraz przyjętej, wyżej opisanej liczby chorych

\*\*\*ARR; ocena w czasie 2 lat poprzedzających rozpoczęcie udziału w badaniu

### 8.7.2.6. *Sindic 2015*

<i>Sindic 2005</i> [80]	
METODYKA	
<p><b>Badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe, program indywidualnego stosowania leku (ang. <i>compassionate use programme</i>)</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> włączano chorych spełniających kryteria włączenia do badania; chorzy byli włączani od czerwca 1995 do listopada 1998 roku;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> utracono łącznie 13 chorych (10,0%), z czego 1 chorą z powodu ciąży, 3 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 chorych z powodu progresji choroby, 1 chorego utracono po wystąpieniu rzutu choroby oraz 4 chorych utracono z nieznanymi powodami;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IVC;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 15 (Belgia);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> średni czas leczenia 69 m-cy (zakres 2-88 m-cy) – 5,8 lat;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> opisowa;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>	
POPULACJA	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek: co najmniej 18 lat;</li> <li>⊗ pewne rozpoznanie MS zgodnie z kryteriami Posera;</li> <li>⊗ wynik EDSS poniżej 6,0 pkt.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ b/d.</li> </ul>	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (GA)
Liczba chorych	350
Średnia wieku, (SD) [lata]	36,2 (8,9)
Liczba mężczyzn, n (%)	107 (30,6)
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,7 (1,6)
Liczba rzutów w poprzednich dwóch latach, średnia (SD)	2,9 (1,6) <sup>^</sup>
Czas trwania MS, średnia (SD) [mies.]	90,8 (71,6)
INTERWENCJA	
<p><b>Interwencja badana:</b> Octan glatirameru (Copaxone®, Pharmaceutical Industries Ltd.) w dawce 20 mg raz/dobę s.c.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ redukcja niesprawności na podstawie EDSS;</li> <li>⊗ brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS;</li> <li>⊗ redukcja lub brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS;</li> <li>⊗ postęp niesprawności na podstawie EDSS.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ punkty końcowe z uwagi na brak możliwości zestawienia z wynikami dla FIN – brak zbieżnych punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wskaźnik sprawności chodu (ang. <i>ambulation index</i>);</li> </ul> </li> </ul>	



***Sindic 2005 [80]***

- \* wynik w skali EDSS;
- \* profil bezpieczeństwa (oceniano dla 6 miesięcy).

^dane dla 348 chorych

## 8.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 8.8.1. I etap

**Tabela 184.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Aktas 2010</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Allen 2015</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Arvin 2015</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza
<i>Castro-Borrero 2012</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>China Martinez 2014</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza
<i>Crespo 2014</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Dubey 2016</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, opracowanie poglądowe
<i>Farber 2016</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, opracowanie poglądowe
<i>Fazekas 2012</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Fonseca 2015</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Fox 2012</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Gajofatto 2015</i> [121]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Gasperini 2013</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Grebenciucova 2016</i> [123]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku
<i>IQWIG 2014</i> [124]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Ivanova 2012</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, analiza kosztowa
<i>Jeffery 2016</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Khatri 2016</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Kretschmar 2016</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Lugaresi 2013</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>O'Day 2015</i> [130]	Niewłaściwa metodyka	Analiza modelu ekonometrycznego
<i>Singer 2013</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, opracowanie poglądowe
<i>Smith 2016</i> [132]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Tanasescu 2014</i> [133]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Thomas 2015</i> [134]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Walker 2014</i> [135]	Niewłaściwa metodyka	Analiza ekonometryczna
<i>Ward 2014</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Weinstock-Guttman 2013</i> [137]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy

## 8.8.2. II etap

### 8.8.2.1. SOT RRMS

Tabela 185.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap (SOT RRMS)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Al-Hashel 2014</i> [138]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne o okresie obserwacji krótszym niż 24 miesiące. 78,9% populacji stanowili chorzy wcześniej leczeni. Wyniki dla chorych wcześniej nieleczonych przedstawiono oddzielnie.
<i>Alping 2016</i> [139]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu o okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 1,5 roku oceniano chorych uprzednio leczonych natalizumabem. Fingolimod porównywano z rytuksymabem.
<i>Alsop 2015</i> [140]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym wyniki przedstawiono po 3. i 6. miesiącu obserwacji. Materiał konferencyjny dotyczący danych pochodzących z dwóch badań.
<i>Baldi 2014</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu o okresie obserwacji, którego średnia wynosiła 11 miesięcy, oceniano chorych uprzednio leczonych natalizumabem lub DMT.
<i>Barbin 2016</i> [142]	Niewłaściwy komparator	Badanie retrospektywne, w którym porównywano fingolimod i natalizumab.
<i>Baroncini 2016</i> [143]	Niewłaściwy komparator	Badanie obserwacyjne, w którym porównywano fingolimod i natalizumab.
<i>Bergvall 2013</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym porównywano fingolimod z DMT. Część chorych nie była uprzednio leczona. Analiza ekonomiczna.
<i>Bergvall 2014</i> [145]	Niewłaściwy komparator	Badanie retrospektywne, w którym porównywano fingolimod i natalizumab. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.
<i>Bonafede 2013</i> [146]	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne, przekrojowe, w którym fingolimod otrzymywało zaledwie 2% chorych, a oddzielne wyniki przedstawiono jedynie dla natalizumabu.
<i>Braune 2016</i> [147]	Niewłaściwa metodyka	Badanie o okresie obserwacji krótszym niż 24 miesiące. Fingolimod porównywano z innymi DMT, dla których wyniki przedstawiono łącznie.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Capobianco 2015</i> [148]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne o okresie obserwacji równym 12 miesięcy, w którym oceniano chorych uprzednio nieleczonych lub leczonych, po odstawieniu natalizumabu (brak informacji dotyczących powodów odstawienia).
<i>Clerico 2014</i> [149]	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, prospektywne, w którym porównywano kontynuację terapii natalizumabem i jego odstawienie.
<i>Correale 2014</i> [150]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przedkliniczne oceniające nieopatentowane produkty zawierające fingolimod.
<i>Correia 2016</i> [151]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne o średnim okresie obserwacji równym 21,4 miesiąca (dla fingolimodu), w którym wyniki przedstawiono po 3 trzech latach dla 17 chorych, z czego połowa to chorzy uprzednio nieleczeni.
<i>Datt 2016</i> [152]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano chorych po podaniu pierwszej dawki fingolimodu – okres obserwacji to osiem godzin.
<i>Disanto 2016</i> [153]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, prospektywne o okresie obserwacji krótszym niż 24 miesiące, w którym fingolimod porównywano z natalizumabem i innymi DMT, a wyniki przedstawiono łącznie.
<i>El Ayoubi 2016</i> [154]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym porównywano terapię fingolimodem z IFN lub brakiem terapii DMT. Brak dotyczących czasu podawania FIN oraz danych dotyczących wcześniejszego leczenia.
<i>Evangelopoulos 2016</i> [155]	Niewłaściwa metodyka	Badanie o okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy, w którym oceniano chorych przyjmujących fingolimod po przerwaniu leczenia natalizumabem. Porównywano terapię kortykosteroidami i jej brak.
<i>Fragoso 2016a</i> [156]	Niewłaściwa metodyka	Badanie o okresie obserwacji wynoszącym 10 miesięcy, w którym oceniano chorych przyjmujących fingolimod po przerwaniu leczenia natalizumabem.
<i>Fragoso 2016b</i> [157]	Niewłaściwa metodyka	Badanie o okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy, w którym oceniano chorych przyjmujących fingolimod po przerwaniu leczenia natalizumabem. Wszyscy chorzy byli JCV-dodatni.
<i>Frisell 2016</i> [158]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, w którym porównywano fingolimod i natalizumab.
<i>Gajofatto 2014</i> [159]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji krótszym niż 24 miesiące, w którym porównywano fingolimod i natalizumab.
<i>Havla 2013</i> [160]	Niewłaściwa metodyka	Badanie o okresie obserwacji krótszym niż 24 miesiące, w którym oceniano chorych przyjmujących fingolimod po przerwaniu leczenia natalizumabem.
<i>Hersh 2015</i> [161]	Niewłaściwa metodyka	Badanie o okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, w którym oceniano chorych leczonych uprzednio DMT, w tym natalizumabem.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Hersh 2016</i> [162]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, trwające 12 miesięcy, w którym oceniano chorych po odstawieniu DMT.
<i>Hunter 2016</i> [163]	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> randomizowanego badania EPOC o okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.
<i>Iaffaldano 2015</i> [164]	Niewłaściwa metodyka	Badanie o okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, w którym ocenie poddano chorych leczonych uprzednio natalizumabem.
<i>Kappos 2015b</i> [165]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane o okresie obserwacji krótszym niż 24 miesiące, oceniające chorych przyjmujących fingolimod po odstawieniu natalizumabu.
<i>Kira 2014</i> [166]	Niewłaściwa metodyka	Dwunastomiesięczne przedłużenie obserwacyjnego badania, ostatecznie wyniki przedstawiono po 4 latach obserwacji.
<i>La Gioia 2016</i> [167]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne o okresie obserwacji wynoszącym miesiąc, w którym porównywano fingolimod, natalizumb, IFN oraz octan glatirameru. Część chorych włączonych do badania nie była uprzednio leczona.
<i>Lo Re 2015</i> [168]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne o okresie obserwacji krótszym niż 24 miesiące, oceniające chorych przyjmujących fingolimod po odstawieniu natalizumabu.
<i>Lublin 2016</i> [169]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano populację PPMS.
<i>Oommen 2016</i> [170]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne o okresie obserwacji wynoszącym 12,6 miesiąca. Badano chorych, spośród których część była wcześniej leczona. Oceniano terapię fingolimodem lub brak leczenia.
<i>Prosperini 2016</i> [76]	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne porównujące FIN względem NAT oraz terapii DMT podawanych w iniekcji (łącznie różne IFN i GA). W publikacji nie podano dawkowania dla FIN.
<i>Racca 2016</i> [171]	Niewłaściwa metodyka	Badanie o okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, w którym porównywano fingolimod i natalizumab.
<i>Rasenack 2016</i> [172]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne o okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. 88% chorych stanowiła populacja SOT RRMS.
<i>Ricklin 2013</i> [173]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące. Porównywano terapię fingolimodem, IFN oraz brak leczenia. Badaniu dotyczącemu odpowiedzi limfocytów T przeciw wirusowi ospy wietrznej poddano chorych uprzednio nieleczonych, leczonych i zdrowych.
<i>Saida 2012</i> [174]	Niewłaściwa metodyka	Randomizowane badanie o okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.
<i>Sangalli 2014</i> [175]	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).

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Simula 2016</i> [176]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące.
<i>Sormani 2015</i> [177]	Niewłaściwa interwencja	Analiza do badania <i>FREEDOMS</i> , w której wyniki dla fingolimodu w dawkach 0,5 mg i 1,25 mg przedstawiono łącznie.
<i>Teniente-Serra 2016</i> [178]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.
<i>Totaro 2015</i> [179]	Niewłaściwa metodyka	Badanie prospektywne o średnim okresie obserwacji równym 14 miesięcy. 19% chorych uprzednio leczonych było natalizumabem.
<i>Utz 2016</i> [180]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Porównywano w nim fingolimod, natalizumab oraz IFN.
<i>Voldsgaard 2016</i> [181]	Niewłaściwa metodyka	Badanie o krótkim kilkugodzinnym okresie obserwacji dla głównych punktów końcowych (chorych obserwowano minimum przez 3 miesiące). Do badania włączono 60% chorych po niepowodzeniu terapii DMT, a wyniki dla nich przedstawiono oddzielnie.
<i>Warnke 2014</i> [182]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Część chorych to populacja SOT RRMS.
<i>Warrender-Sparkes 2016</i> [183]	Niewłaściwa populacja	Ocenie poddano populację mieszaną (RRMS, SPMS oraz CIS <sup>80</sup> ) a wyniki podano łącznie. Porównywano fingolimod, natalizumab, octan glatirameru i IFN.
<i>Winges 2013</i> [184]	Niewłaściwa metodyka	Retrospektywna analiza na podstawie danych z badania <i>FREEDOMS II</i> , nie przedstawiono oddzielnie wyników dla FIN w dawce 0,5 mg.
<i>Yamout 2015</i> [185]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym część chorych została poddana terapii trwającej 24 miesiące, ale brak dla nich oddzielnych wyników. Mediana okresu obserwacji wynosi 19 miesięcy. 75% populacji SOT RRMS poddano leczeniu fingolimodem.
<i>Zarbin 2013</i> [186]	Niewłaściwa metodyka	Analiza wykonana na podstawie danych z badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> i <i>TRANSFORMS</i> . Okres obserwacji krótszy niż 24 miesiące.
<i>Zhou 2016</i> [187]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano metodę <i>Difference-in-Differences</i> w ocenie chorych na MS. Porównywano zmianę terapii z octanu glatirameru na fingolimod oraz kontynuację terapii octanem glatirameru.
<i>Ziemssen 2015</i> [188]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania obserwacyjnego – PANGEA.
<i>Ziemssen 2016</i> [189]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania obserwacyjnego – PANGEA 2.0.

<sup>80</sup> ang. *clinically isolated syndrome* – odosobniony zespół objawów neurologicznych

### 8.8.2.2. RES RRMS

Tabela 186.

#### Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap (RES RRMS)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Agius 2014</i> [190]	Niewłaściwa populacja	Badanie przeprowadzono w ogólnej populacji RRMS, nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa pochodzących z badania <i>FREEDOMS</i> w I linii leczenia.
<i>Al-Hashel 2014</i> [191]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Allen 2012</i> [192]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny dotyczący porównania pośredniego fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS (brak wyników dla chorych na RES RRMS).
<i>Alping 1016</i> [193]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; porównanie dotyczyło fingolimod z rytuksymabem w populacji ogólnej MS uprzednio leczonych NAT.
<i>Alroughani 2014</i> [194]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Alsop 2015</i> [195]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Baldi 2014</i> [196]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano wpływ wcześniejszego leczenia na skuteczność fingolimodu w populacji ogólnej MS.
<i>Barbin 2016</i> [197]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównano fingolimod z natalizumabem w populacji ogólnej MS; nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS. Wyniki przedstawiono jedynie w podziale na chorych z co najmniej 2 rzutami albo na chorych ze zmianami po podaniu gadolinu. Nie przedstawiono wyników dla grupy 13,2% wcześniej nieleczonych chorych.
<i>Barkhof 2014</i> [198]	Niewłaściwa populacja	Badanie <i>TRANSFORMS</i> , w którym fingolimod porównywano z interferonem beta-1a. W publikacji nie przedstawiono wyników dla chorych z populacji RES RRMS. Niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Baroncini 2014</i> [199]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym porównano fingolimod z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Baroncini 2016</i> [200]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównano fingolimod z natalizumabem u wcześniej leczonych chorych na MS; nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Bergvall 2013</i> [201]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym przedstawiono porównanie fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej MS.
<i>Bergvall 2014</i> [202]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównano fingolimod z natalizumabem w populacji ogólnej MS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bergvall 2014a</i> [203]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównano fingolimod m.in. z natalizumabem w populacji ogólnej MS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Bergvall 2014b</i> [204]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Bergvall 2014c</i> [205]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Bianco 2014</i> [206]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano wpływ wcześniejszego leczenia natalizumabem na skuteczność fingolimodu w populacji ogólnej RRMS.
<i>Braune 2013</i> [207]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównano fingolimod z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Braune 2016</i> [208]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano chorych na RES RRMS. Wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej terapię MS.
<i>Calabresi 2014</i> [209]	Niewłaściwa metodyka	Badanie <i>FREEDOMS II</i> – brak wyników dla chorych z populacji RES RRMS.
<i>Calabresi 2014a</i> [210]	Niewłaściwa metodyka	Errata do badania <i>Calabresi 2014</i> .
<i>Capobianco 2015</i> [211]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano chorych na RES RRMS, Wszyscy chorzy byli uprzednio leczeni NAT.
<i>Carruthers 2014</i> [212]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównano fingolimod z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Cascione 2013</i> [213]	Niewłaściwa metodyka	Faza przedłużona badania EPOC w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Chinea Martinez 2014</i> [215]	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 (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Cofield 2016</i> [214]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano chorych na RES RRMS. W badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa, a wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej terapię MS.
<i>Cohen 2014</i> [216]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano wpływ wcześniejszego leczenia natalizumabem na skuteczność fingolimodu w populacji chorych na MS.
<i>Cohen 2016</i> [217]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym do badania <i>LONGTERMS</i> nie analizowano chorych na RES RRMS.
<i>Comi 2010</i> [218]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Correia 2016</i> [219]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 4 chorych na RES RRMS (<10 chorych).



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Datt 2016</i> [220]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu monitorowano chorych przez 8 godzin po podaniu pierwszej dawki fingolimodu (analiza jednorazowego podania leku).
<i>Dimarco 2014</i> [221]	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 (bez podziału dla chorych w I linii).
<i>Disanto 2016</i> [222]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano chorych na RES RRMS; nie przedstawiono informacji na temat wcześniejszego leczenia chorych stosujących fingolimod.
<i>El Ayoubi 2016</i> [223]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównano fingolimod z interferonem beta w populacji ogólnej RRMS; brak informacji na temat chorych na RES RRMS oraz wcześniejszego leczenia.
<i>Evangelopoulos 2016</i> [224]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; przedstawiono wyniki dotyczące chorych przyjmujących fingolimod po leczeniu natalizumabem.
<i>Fox 2014</i> [225]	Niewłaściwa metodyka	Badanie EPOC w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Fragoso 2014</i> [226]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Fragoso 2016a</i> [227]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; przedstawiono wyniki dotyczące chorych przyjmujących fingolimod po leczeniu natalizumabem.
<i>Fragoso 2016b</i> [228]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; przedstawiono wyniki dotyczące chorych przyjmujących fingolimod po leczeniu natalizumabem.
<i>Friedrich 2009</i> [229]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja poglądowa dotycząca fingolimodu.
<i>Frisell 2014</i> [230]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny dotyczący porównania fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Frisell 2016</i> [231]	Niewłaściwa metodyka	Ocena powodów przerwania leczenia FIN lub NAT u chorych na MS. Chorzy na RRMS stanowili około 93% wszystkich chorych.
<i>Gajofatto 2014</i> [232]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące porównania fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Galan 2017</i> [233]	Niewłaściwa populacja	Jedynie 82,5% chorych stanowili chorzy na RRMS. Brak wyników dla podgrupy chorych na RES RRMS oraz wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa dla chorych w I linii leczenia.
<i>Gold 2014</i> [234]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Gold 2014a</i> [235]	Niewłaściwa metodyka	Errata do badania <i>Gold 2014</i> .

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Goodin 2013</i> [236]	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> [237]	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny dotyczący porównania fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Hanson 2013</i> [238]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Hanson 2014</i> [239]	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> [240]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Hersh 2014</i> [241]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Hersh 2015</i> [242]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; przedstawiono wyniki dotyczące chorych przyjmujących fingolimod po leczeniu różnymi DMT, w tym natalizumabem. W badaniu uczestniczyło 11 chorych wcześniej nieleczonych, nie przedstawiono jednak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.
<i>Hersh 2016</i> [243]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Hoepner 2014</i> [244]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano wpływ wcześniejszego leczenia natalizumabem na skuteczność fingolimodu w populacji MS.
<i>Hughes 2014</i> [245]	Niewłaściwa metodyka	Badanie EPOC w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Hunter 2016</i> [246]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS. Wszyscy chorzy byli wcześniej leczeni.
<i>Iaffaldano 2015</i> [247]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS, przedstawiono wyniki dotyczące chorych przyjmujących fingolimod po leczeniu natalizumabem.
<i>Izquierdo 2014</i> [248]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Jain 2012</i> [249]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Jokubaitis 2014</i> [250]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Juszczak 2010</i> [251]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja pogładowa dotycząca leczenia MS.
<i>Kalincik 2014</i> [252]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące porównania fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Kappos 2006</i> [253]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące porównania fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Kappos 2013a</i> [254]	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>Kappos 2015a</i> [255]	Niewłaściwa populacja	Jednoramienne przedłużenie badania RCT. W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS..
<i>Kappos 2015b</i> [256]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; przedstawiono wyniki dotyczące chorych przyjmujących fingolimod po leczeniu natalizumabem.
<i>Kappos 2016</i> [257]	Niewłaściwa populacja	Dane zbiorcze z badania <i>FREEDOMS</i> oraz <i>FREEDOMS II</i> . W publikacji nie analizowano chorych na RES RRMS. W publikacji nie oceniano profilu bezpieczeństwa.
<i>Khatri 2011</i> [258]	Niewłaściwa populacja	Badanie <i>TRANSFORMS</i> , w którym fingolimod porównywano z interferonem beta-1a. W publikacji nie przedstawiono wyników dla chorych z populacji RES RRMS. Niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Kira 2014</i> [259]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>La Gioia 2016</i> [260]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS oraz wyników dla uprzednio nieleczonych chorych (ocena profilu bezpieczeństwa).
<i>Lanzillo 2016</i> [261]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano chorych na RES RRMS. Ponadto w badaniu uczestniczyli chorzy poniżej 18. roku życia. Nie oceniano profilu bezpieczeństwa.
<i>Laroni 2014</i> [262]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Laroni 2016</i> [263]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano chorych na RES RRMS. Oceniano profil bezpieczeństwa, natomiast jedynie 25 (2,8%) chorych stanowili chorzy uprzednio nieleczeni – brak odrębnych wyników.
<i>Longbrake 2016</i> [264]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych na RRMS oraz SPMS (nie analizowano chorych na RES RRMS). Nie oceniano profilu bezpieczeństwa u chorych w I linii leczenia.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Lo Re 2015</i> [265]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; przedstawiono wyniki dotyczące chorych przyjmujących fingolimod po leczeniu natalizumabem.
<i>Lublin 2016</i> [266]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączono chorych na SPMS.
<i>Maciejek 2013</i> [267]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Meng 2014</i> [268]	Niewłaściwa metodyka	Badanie <i>TRANSFORMS</i> , w którym wykonano analizę <i>post-hoc</i> wyników dla chorych zrandomizowanych do grupy IFN beta-1a po zmianie leczenia na FIN. Brak wyników dla chorych z populacji RES RRMS oraz chorych w I linii.
<i>Montalban 2011</i> [269]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Montalban 2015</i> [270]	Niewłaściwa populacja	Badanie <i>LONGTERMS</i> , w którym nie przedstawiono wyników dla chorych otrzymujących FIN w dawce 0,5 mg. W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Nixon 2014</i> [271]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Nolan 2013</i> [272]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>O'Connor 2009</i> [273]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Ontaneda 2012</i> [274]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Oommen 2016</i> [275]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Ordonez-Boschetti 2015</i> [276]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Pozzilli 2010</i> [277]	Niewłaściwa metodyka	Opinia ekspercka dotycząca badania <i>TRANSFORMS</i> .
<i>Puz 2016</i> [278]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano chorych na RES RRMS. Wszyscy chorzy byli uprzednio leczeni.
<i>Racca 2016</i> [279]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; nie przedstawiono informacji o wcześniejszym leczeniu.
<i>Rasenack 2016</i> [280]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Reder 2016</i> [281]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Regal 2014</i> [282]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Rinaldi 2012</i> [283]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano wpływ wcześniejszego leczenia natalizumabem na skuteczność fingolimodu w populacji MS.
<i>Saida 2012</i> [284]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Sangalli 2014</i> [285]	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</i> [286]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Simula 2016</i> [287]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; wszyscy chorzy byli wcześniej leczeni.
<i>Sormani 2015</i> [288]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; wyniki dla dawki 0,5 mg oraz 1,25 mg przedstawiono łącznie.
<i>Teniente-Serra 2016</i> [289]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS. Populację chorych wcześniej nieleczonych stanowiło 7 chorych.
<i>Ticha 2016</i> [290]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano chorych na RES RRMS. Wszyscy chorzy byli uprzednio leczeni.
<i>Totaro 2013</i> [291]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Totaro 2014</i> [292]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące porównania fingolimodu z natalizumabem w populacji ogólnej RRMS; niemożliwe było wykorzystanie wyników z badania w analizie bezpieczeństwa (brak wyników dla chorych w I linii).
<i>Totaro 2015</i> [293]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano chorych na RES RRMS. Około 20% chorych wcześniej stosowało DMT (nie oceniano profilu bezpieczeństwa u uprzednio nieleczonych chorych).
<i>Utz 2016</i> [294]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; populację chorych wcześniej nieleczonych stanowiło 4 chorych.
<i>Voldsgaard 2017</i> [295]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano chorych na RES RRMS. W badaniu oceniano profil bezpieczeństwa, natomiast jedynie 13 (2,6%) chorych stanowili chorzy uprzednio nieleczeni – brak odrębnych wyników.
<i>Vollmer 2013</i> [296]	Niewłaściwa populacja	W abstrakcie konferencyjnym nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Von Rosenstiel 2010</i> [297]	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.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Warrender-Sparkes 2016</i> [298]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; analizowano chorych na RRMS (74%), SPMS oraz CIS (wyniki przedstawiono łącznie).
<i>Winges 2013</i> [299]	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).
<i>Yamout 2015</i> [300]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS. Nie przedstawiono wyników profilu bezpieczeństwa dla 11,5% uprzednio nieleczonych chorych.
<i>Zhou 2016</i> [301]	Niewłaściwa metodyka	Badanie miało na celu ocenę metody <i>Difference-in-Differences</i> u chorych na MS.
<i>Ziemssen 2015</i> [302]	Niewłaściwa metodyka	Opis metodyki badania <i>PANGAEA</i> .
<i>Ziemssen 2016</i> [303]	Niewłaściwa metodyka	Opis metodyki badania <i>PANGAEA</i> .

### 8.8.3. III etap

#### 8.8.3.1. SOT RRMS

Tabela 187.

#### Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap (SOT RRMS)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Achiron 2005</i> [304]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne. Nie jest znany dokładny okres obserwacji ani dawkowanie GA i IFN beta.
<i>Annunziata 2006</i> [305]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym okres obserwacji wynosił około 3 lata. Wyniki przedstawiono łącznie dla GA i IFN beta.
<i>Balak 2013</i> [306]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzono na mniej niż 100 chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni DMT.
<i>Barkhof 1995</i> [307]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu w okresie obserwacji trwającym 5 lat uczestniczyło mniej niż 100 chorych w grupie.
<i>Baum 2007</i> [308]	Niewłaściwa metodyka	Badanie o okresie obserwacji krótszym niż 60 miesięcy.
<i>Beer 2011</i> [309]	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu oceniano zdarzenia niepożądane występujące po terapii trwającej średnio 5,9 lat. Ponieważ w badaniu raportowano inne zdarzenia niż w badaniach dla FIN, niemożliwe było zestawienie wyników (reakcje w miejscu wstrzyknięcia). Ponadto, do badania włączano chorych na MS oraz CIS, ostatecznie w publikacji nie podano odsetka ocenianych chorych na RRMS.
<i>Bergamaschi 2012</i> [310]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono wyniki łącznie dla GA oraz IFN beta.
<i>Bergvall 2014</i> [311]	Niewłaściwa metodyka	Badanie o okresie obserwacji krótszym niż 60 miesięcy.
<i>Bermel 2010</i> [312]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 100 chorych.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bermel 2013</i> [313]	Niewłaściwa metodyka	Badanie długookresowe, w którym przedstawiono wyniki dla grup z badania randomizowanego, do których pierwotnie przydzielono IFN beta-1a oraz PLC i leczenie stosowano przez 2 lata. Następnie chorych obserwowano przez 15 lat, przy czym po zakończeniu leczenia chorym przydzielano leczenie zgodnie z decyzją lekarza (nie podano jakie leki stosowano). Wyniki przedstawiono jedynie w zależności od pierwotnie przydzielonego leczenia, bez uwzględnienia rodzaju terapii stosowanej po zakończeniu badania. Jedynie 46% chorych nie przerwało terapii IFN beta-1a.
<i>Boz 2007</i> [314]	Niewłaściwa populacja	W publikacji nie podano informacji o typie MS, wieku chorych oraz linii leczenia.
<i>Caraccio 2005</i> [315]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 100 chorych w grupie.
<i>Chatzimanolis 2004</i> [316]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu okres obserwacji był krótszy niż 5 lat oraz uczestniczyło w nim mniej niż 100 chorych w grupie.
<i>Chouhfeh 2015</i> [317]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono wyniki ogółem dla kilku leków modyfikujących przebieg choroby oraz ich wpływu na występowanie chorób towarzyszących u chorych na MS.
<i>Cocco 2006</i> [318]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 100 chorych w grupach.
<i>Conway 2012</i> [319]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie oceniano poszczególnych terapii, a jedynie wpływ wczesnego rozpoczęcia leczenia na długotrwałą skuteczność leczenia. W badaniu uczestniczyli chorzy nie tylko na RRMS.
<i>Correia 2016</i> [320]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano chorych uprzednio nieleczonych; włączano również chorych z CIS.
<i>Daugherty 2005</i> [321]	Niewłaściwa metodyka	Ankieta telefoniczna mająca na celu określić odsetek chorych, którzy przerwali leczenie IFN beta-1a i.m., IFN beta-1b oraz GA wraz z przyczynami przerwania leczenia. W badaniu uczestniczyło mniej niż 100 chorych w grupach.
<i>Debouverie 2007</i> [322]	Niewłaściwa metodyka	W okresie obserwacji trwającym powyżej 5 lat uczestniczyło mniej niż 100 chorych w grupie.
<i>Deen 2008</i> [323]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie przedstawiono okresu obserwacji, podano jedynie informację, że chorzy byli leczeni IFN beta lub GA przez co najmniej 3 miesiące.
<i>Devonshire 2011</i> [324]	Niewłaściwa metodyka	Średni czas leczenia w badaniu wynosił 31 miesięcy.
<i>Disanto 2016</i> [325]	Niewłaściwa metodyka	Mediana okresu obserwacji wśród chorych na RRMS wynosiła 385,5 dni.
<i>Ebers 2009</i> [326]	Niewłaściwa interwencja	Opis metodyki badania długookresowego oraz trudności z nim związanych, w którym przedstawiono wyniki dla grup z badania randomizowanego. Chorych pierwotnie przydzielono do grup: interferon beta-1a oraz PLC i leczenie te stosowano przez 2 lata. Następnie chorych obserwowano przez 15 lat, przy czym po zakończeniu leczenia chorym przydzielano leczenie zgodnie z decyzją lekarza (nie podano jakie leki stosowano). Wyniki przedstawiono jedynie w zależności od pierwotnie przydzielonego leczenia, bez uwzględnienia rodzaju terapii stosowanej po zakończeniu badania RCT.
<i>Ebers 2010</i> [327]	Niewłaściwa metodyka	Przedłużenie badania randomizowanego, w którym uczestniczyło mniej niż 100 chorych.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Evans 2012</i> [328]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano czas stosowania leków w ramach I linii leczenia.
<i>Fernandez 2012</i> [329]	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu oceniano adherencje IFN beta-1b oraz profil bezpieczeństwa, jednakże niemożliwe było zestawienie wspólnych punktów końcowych względem wyników dla FIN.
<i>Fernandez-Fournier 2015</i> [330]	Niewłaściwa metodyka	Spośród 155 chorych uczestniczących w badaniu, jedynie 55 chorych było uprzednio leczonych (mniej niż 100 chorych w populacji docelowej).
<i>Fisher 2002</i> [331]	Niewłaściwa interwencja	W publikacji przedstawiono dane dla chorych otrzymujących przez pierwsze 2 lata badania randomizowanego IFN beta-1a i.m. Brak informacji o rodzaju terapii stosowanych u chorych po zakończeniu 2 lat (całkowity okres obserwacji wynosi 8 lat).
<i>Fisher 2000</i> [332]	Niewłaściwa interwencja	W publikacji przedstawiono dane dla chorych pierwotnie zrandomizowanych do 2-letniego badania do grupy IFN beta-1a. Brak informacji o rodzaju terapii stosowanych u chorych po zakończeniu 2 lat (całkowity okres obserwacji wynosi 8 lat). W publikacji podano informację, iż leczenie po 2 latach nie było kontrolowane.
<i>Ford 2010</i> [333]	Niewłaściwe punkty końcowe	Niemożliwe zestawienie wyników z badaniami dla FIN z uwagi na okres obserwacji (ARR podano dla OBS trwającego 15 lat – w badaniu dla FIN maksymalny okres obserwacji wynosił 7 lat). Ponadto, brak informacji o poprzednim leczeniu.
<i>Fragoso 2012</i> [334]	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, w którym analizowano chorych leczonych natalizumabem.
<i>Fraser 2001</i> [335]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. W badaniu analizowano czynniki wpływające na adherencję.
<i>Frisullo 2014</i> [336]	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu oceniano funkcje tarczycy u chorych, jednakże niemożliwe było zestawienie wspólnych punktów końcowych względem wyników dla FIN.
<i>Fromont 2008</i> [337]	Niewłaściwa metodyka	Średni czas leczenia wynosił ok. 31 miesięcy (brak dokładnej informacji na temat długości okresu obserwacji). Oceniano czynniki wpływające na odpowiedź na leczenie.
<i>Ge 2000</i> [338]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu w okresie obserwacji trwającym krócej niż 5 lat uczestniczyło mniej niż 100 chorych.
<i>Gneiss 2006</i> [339]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 100 chorych.
<i>Gold 2014</i> [340]	Niewłaściwa populacja	W badaniu analizowano uprzednio nieleczonych chorych.
<i>Goodin 2012b</i> [341]	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym oceniano przyczyny zgonu w czasie 21-letniej obserwacji chorych uczestniczących uprzednio w badaniu randomizowanym. Nie jest znane leczenie jakie chorzy stosowali po ukończeniu badania RCT.
<i>Goodin 2012a</i> [342]	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wspólnych punktów końcowych pozwalających na zestawienie wyników z danymi dla FIN. Ponadto nie jest znane leczenie jakie chorzy stosowali po ukończeniu badania RCT.
<i>Hadjimichael 2008</i> [343]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Wyniki przedstawiono łącznie. W badaniu udział wzięli również chorzy uprzednio nieleczeni.
<i>Helpern 2011</i> [344]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym około roku.



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Healy 2010</i> [345]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym około 2,5 roku.
<i>Herndon 2005</i> [346]	Niewłaściwa metodyka	Sześcioletnie badanie ukończyło mniej niż 100 chorych. Wyniki przedstawiono łącznie dla nieleczonych i leczonych uprzednio IFN.
<i>Horakova 2012</i> [347]	Niewłaściwa interwencja	W czasie 6-letniego okresu obserwacji chorzy pierwotnie przydzieleni do terapii IFN beta-1a (126 chorych) zmieniali terapię na inny preparat IFN beta (38 chorych), GA (24 chorych), a także przerywali terapię (78 chorych) lub otrzymywali dodatkową interwencję (71 chorych).
<i>Hupperts 2014</i> [348]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, o okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, przeprowadzone na wcześniej nieleczonych chorych.
<i>Johnson 2000</i> [349]	Niewłaściwa metodyka	W 5-letnim okresie obserwacji uczestniczyło 91 chorych (<100 chorych).
<i>Johnson 2005</i> [350]	Niewłaściwa metodyka	W 5-letnim okresie obserwacji uczestniczyło 91 chorych (<100 chorych).
<i>Jongen 2011</i> [351]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym okres obserwacji wynosił 24 miesiące.
<i>Kalincik 2015</i> [352]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym mediana czasu trwania leczenia wynosiła około 45 miesięcy. U większości chorych w trakcie 10-letniego okresu obserwacji nastąpiło przerwanie lub zmiana stosowanego leczenia.
<i>Kappos 2015</i> [353]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 100 chorych w grupach.
<i>Kappos 2006</i> [354]	Niewłaściwa metodyka	W publikacji podano wyniki do badania PRISMS po 4-letnim okresie leczenia w grupach otrzymujących IFN beta-1a.
<i>Khan 1998</i> [355]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 100 chorych w grupach (w pierwszej części badania brało udział 10 chorych otrzymujących IFN beta-1a, natomiast w drugiej części ta sama grupa chorych otrzymywała IFN beta-1b, natomiast w grupie PLC uczestniczyło 6 chorych).
<i>Kinkel 2006</i> [356]	Niewłaściwa populacja	W publikacji nie podano szczegółów odnośnie typu MS u chorych (przedłużenie badania <i>Jacobs 2000</i> , w którym znajduje się informacja że chorzy nawrotowi. Niemniej jednak jednym z punktów końcowych jest ang. <i>the cumulative probability of developing Clinically Defined MS</i> , co oznacza że nie wszyscy chorzy mieli stwierdzoną postać MS). Ponadto, brak informacji na temat linii leczenia oraz o wieku chorych.
<i>Korczyn 1996</i> [357]	Niewłaściwa metodyka	Dane analizowane zbiorczo z kilku badań dla GA, w którym liczebność grupy chorych leczonych co najmniej 5 lat wynosiła 28 osób.
<i>Kreisler 2003</i> [358]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym czas trwania leczenia wynosił co najmniej 3 miesiące. Celem była ocena dysfunkcji tarczycy u chorych na MS.
<i>Kułakowska 2010</i> [359]	Niewłaściwa populacja	Badanie epidemiologiczne przeprowadzone wśród wszystkich chorych na MS w Polsce (brak wyodrębnionych danych dla populacji docelowej).
<i>Kułakowska 2014</i> [360]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja wtórna, opracowanie poglądowe.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Lage 2006</i> [361]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, oceniające warunki zatrudnienia u chorych na MS.
<i>Lewis 2014</i> [362]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 100 chorych (27 chorych).
<i>Li 1999</i> [363]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji w badaniu był krótszy niż 60 miesięcy.
<i>Limmroth 2007</i> [364]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym oceniano pierwszą terapię u chorych stosowaną przez okres 2 lat.
<i>Longbrake 2015</i> [365]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym mediana okresu obserwacji wynosiła 11 miesięcy.
<i>MacManus 2011</i> [366]	Niewłaściwa interwencja	Fumaran dimetylu stosowano 3 razy na dobę. W badaniu wzięło udział mniej niż 100 chorych.
<i>Malucchi 2004</i> [367]	Niewłaściwa metodyka	Badanie o okresie obserwacji trwającym 3 lata, w którym uczestniczyło mniej niż 100 chorych w grupie.
<i>Marrie 2005</i> [368]	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania <i>Fisher 2000</i> . Brak informacji o rodzaju terapii stosowanej po zakończeniu randomizowanego etapu badania.
<i>Maurer 2011</i> [369]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.
<i>Meca-Lallana 2012</i> [370]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, o okresie obserwacji <60 miesięcy, przeprowadzone na mniej niż 100 chorych.
<i>Mesaros 2012</i> [371]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane, w którym czas leczenia wynosił 3,2 i 3,7 lat w grupach – wyniki zaprezentowano po 6 latach i dotyczyły analizy powodów zakończenia terapii.
<i>Metz 2004</i> [372]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji trwającym 6 miesięcy.
<i>Milanese 2005</i> [373]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji krótszym niż 5 lat.
<i>Miller 2008</i> [374]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 100 chorych.
<i>Miller 2011</i> [375]	Niewłaściwa metodyka	Badanie o okresie obserwacji krótszym niż 5 lat.
<i>Miller 2003b</i> [376]	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>Rudick 2001</i> – wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 8 lat. Brak zbieżnych punktów końcowych z badaniami dla FIN – niemożliwe wykonanie zestawienia wyników.
<i>Minagara 2008</i> [377]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 30 miesięcy.
<i>Mohr 1999</i> [378]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 100 chorych, a okres obserwacji wynosił 8 tygodni.
<i>Moreau 2009</i> [379]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja wtórna.
<i>O'Rourke 2007</i> [380]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy w badaniu otrzymywali różne IFN beta – wyniki podano łącznie.
<i>Palace 2015</i> [381]	Niewłaściwa interwencja	W publikacji wyniki podano łącznie dla chorych otrzymujących IFN oraz GA.
<i>Patti 2010</i> [382]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 3 lata.
<i>Patti 2013</i> [383]	Niewłaściwa populacja	Przedłużenie do badania <i>COGIMUS</i> , w którym uczestniczyli uprzednio nieleczeni chorzy.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Patti 2012</i> [384]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 3 lata (COGIMUS). Oceniano funkcjonowanie społeczne chorych na MS. Badaniu poddano chorych przyjmujących IFN beta-1a w dwóch różnych dawkach (22 µg i 44 µg).
<i>Patti 2006</i> [385]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż po 100 chorych w grupie.
<i>Patti 2014</i> [386]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 2 lata.
<i>Pawate 2012</i> [387]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z różnymi postaciami MS.
<i>Pellegrini 2004</i> [388]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, o okresie obserwacji <5 lat, przeprowadzone na mniej niż 100 chorych.
<i>Peng 2015</i> [389]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż po 100 chorych w grupie. Okres obserwacji wynosił 2,3 roku.
<i>Petkau 2004</i> [390]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż po 100 chorych w grupie. Chorych poddano analizie w zależności od występowania przeciwciał NAB.
<i>Phillips 2011b</i> [391]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne o okresie obserwacji wynoszącym 4 tygodnie.
<i>Phillips 2004</i> [392]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne o okresie obserwacji wynoszącym 2 lata.
<i>Portaccio 2006</i> [393]	Niewłaściwa metodyka	Czas trwania leczenia w badaniu trwał około 3,2 lata. W poszczególnych grupach uczestniczyło mniej niż 100 chorych.
<i>Portaccio 2008</i> [394]	Niewłaściwa metodyka	Czas trwania leczenia w badaniu trwał około 2-3 lata. W poszczególnych grupach uczestniczyło mniej niż 100 chorych.
<i>Reder 2010</i> [395]	Niewłaściwa metodyka	W grupie badanej uczestniczyło mniej niż 100 chorych.
<i>Reynolds 2010</i> [396]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji w badaniu był krótszy niż 60 miesięcy. W badaniu 71% chorych stanowili chorzy uprzednio nieleczeni.
<i>Rice 1999</i> [397]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 100 chorych przyjmujących IFN beta-1b.
<i>Rovaris 2007</i> [398]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż 100 chorych przyjmujących GA.
<i>Rudick 2010</i> [399]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy obserwowani przez 8 lat po ukończeniu 2-letniego badania RCT, otrzymywali różne terapie stosowane w MS.
<i>Rudick 2005</i> [400]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy obserwowani przez 8 lat po ukończeniu 2-letniego badania RCT, otrzymywali różne terapie stosowane w MS.
<i>Sandberg-Wollheim 2011</i> [401]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja wtórna dotycząca częstości występowania nowotworów u chorych na MS.
<i>Schwid 2007a</i> [402]	Niewłaściwa metodyka	W grupie chorych otrzymujących GA uczestniczyło mniej niż 100 chorych
<i>Scott 2013</i> [403]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 8 i 15 lat. Brak zbieżnych punktów końcowych, umożliwiających zestawienie wyników z wynikami dla FIN.
<i>Selby 1998</i> [404]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż po 100 chorych w grupie. Okres obserwacji był krótszy niż 5 lat.
<i>Siger-Zajdel 2003</i> [405]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji w badaniu wynosił 2 lata.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Simon 1999</i> [406]	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono wyniki wyłącznie dla chorych wcześniej nieleczonych. Okres obserwacji wyniósł 2 lata.
<i>Smith 2015</i> [407]	Niewłaściwa metodyka	Średni czas trwania terapii wynosił <2 lat. W badaniu 69,6% chorych stanowili wcześniej nieleczeni chorzy.
<i>Sominanda 2007</i> [408]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przekrojowe. Brak informacji o liczebności grup chorych poddanych terapii przez co najmniej 60 miesięcy. Brak informacji o wcześniejszym leczeniu.
<i>Sorensen 2006</i> [409]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano preparaty IFN beta stosowane w ramach I linii leczenia. Część chorych stanowili chorzy <18. roku życia. Średni okres obserwacji wyniósł 38,1 miesiąca.
<i>Sorensen 2005</i> [410]	Niewłaściwa metodyka	60-miesięczny okres obserwacji ukończyło mniej niż 100 chorych. Nie podano informacji o wcześniejszym leczeniu chorych. W czasie trwania okresu obserwacji, chorzy zmieniali terapię IFN.
<i>Sormani 2005</i> [411]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji wyniósł 9 miesięcy.
<i>Steinberg 2010</i> [412]	Niewłaściwa metodyka	Wyniki przedstawiono maksymalnie dla 3-letniego okresu obserwacji. Ponadto nie podano informacji o wcześniejszym leczeniu chorych.
<i>Syed 2014</i> [413]	Niewłaściwa metodyka	Badanie kwestionariuszowe. Okres obserwacji był krótszy niż 5 lat. Brak dotyczących wcześniejszego leczenia.
<i>Tarrants 2011</i> [414]	Niewłaściwa metodyka	Ocena stosowania leków antydepresyjnych u chorych na MS.
<i>Tremlett 2008</i> [415]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyła populacja mieszana (dzieci i dorośli) oraz z różną postacią MS (brak analizy ze względu na postać MS).
<i>Trojano 2005</i> [416]	Niewłaściwa metodyka	Brak informacji o liczebności chorych na RRMS w poszczególnych grupach powyżej 5-letniego okresu obserwacji (354 chorych w 4 grupach otrzymujących IFN).
<i>Trojano 2007</i> [417]	Niewłaściwa interwencja	W publikacji nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych IFN beta (wyniki łącznie dla IFN beta-1a oraz IFN beta-1b). Brak informacji o wcześniejszym leczeniu.
<i>Trojano 2009a</i> [418]	Niewłaściwa interwencja	W publikacji nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych IFN beta (wyniki łącznie dla IFN beta-1a oraz IFN beta-1b).
<i>Trojano 2009b</i> [419]	Niewłaściwa interwencja	W publikacji nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych IFN beta (wyniki łącznie dla IFN beta-1a oraz IFN beta-1b).
<i>Trojano 2006</i> [420]	Niewłaściwa interwencja	W publikacji nie przedstawiono odrębnych wyników dla poszczególnych IFN beta (wyniki łącznie dla IFN beta-1a oraz IFN beta-1b).
<i>Tsai 2013</i> [421]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu obserwacyjnym przedstawiono dane łącznie dla różnych DMT.
<i>Uitdehaag 2011</i> [422]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano wyniki dla chorych zrandomizowanych do grup IFN beta-1a w dawce 22 ug, IFN beta-1a w dawce 44 ug lub PLC łącznie. Brak wyników w podziale na interwencje.
<i>Vermersch 2014</i> [423]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji w badaniu w grupie IFN beta-1a wyniósł 60 tygodni.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Vermersch 2002</i> [424]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy.
<i>Visser 2011</i> [425]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o okresie obserwacji krótszym niż 5 lat, w którym nie przedstawiono wyników dla poszczególnych interwencji.
<i>Weder 2005</i> [426]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane, w którym uczestniczyło 8 chorych poddanych leczeniu oraz 5 chorych nieleczonych.
<i>Wolinsky 2002</i> [427]	Niewłaściwa metodyka	Okres obserwacji w badaniu wynosił 18 miesięcy.
<i>Wolinsky 2001</i> [428]	Niewłaściwa metodyka	W fazie przedłużonej badania uczestniczyło <100 chorych w poszczególnych grupach.
<i>Wong 2011</i> [429]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne trwające 2 lata, oceniające chorych wcześniej nieleczonych, od 15. roku życia.
<i>Zhao 2000</i> [430]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło mniej niż po 100 chorych w grupach.
<i>Zhornitsky 2015</i> [431]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano stosowanie leków w ramach pierwszej linii (chorzy uprzednio nieleczeni).
<i>Zivadinov 2013</i> [432]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 59 chorych (<100 chorych w grupie). Wyniki przedstawiono łącznie dla różnych interwencji.

### 8.8.3.2. RES RRMS

Tabela 188.

#### Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap (RES RRMS)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Arnold 2014a</i> [433]	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla chorych na RES RRMS (w badaniu w większości uczestniczyli chorzy, u których odnotowano $\leq 1$ rzut choroby w czasie ostatniego roku). Leczenie modyfikujące przebieg choroby podano u mniej niż 50% chorych w każdej grupie.
<i>Arnold 2014b</i> [434]	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla chorych na RES RRMS (w badaniu w większości uczestniczyli chorzy, u których odnotowano $\leq 1$ rzut choroby w czasie ostatniego roku). Leczenie modyfikujące przebieg choroby podano u mniej niż 50% chorych w każdej grupie.
<i>Arnold 2014c</i> [435]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano chorych, u których w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania obserwowano średnio 1,5-1,6 rzutu.
<i>Balcer 2012</i> [436]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>AFFIRM</i> , w którym populacja RES RRMS stanowiła poniżej 50% populacji ogólnej (brak odrębnych wyników).
<i>Barbero 2006</i> [437]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie oceniano chorych na RES RRMS (w czasie 24 miesięcy przed włączeniem do badania obserwowano średnio 1,38-1,52 rzutu – na podstawie publikacji <i>Durelli 2002</i> ).
<i>Barkhof 2003</i> [438]	Niewłaściwa interwencja	IFN beta-1a podawany w dawce 22 $\mu$ g. Brak danych dla populacji RES RRMS.
<i>Barkhof 2007</i> [439]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z pierwszym zdarzeniem sugerującym MS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bar-or 2013</i> [440]	Niewłaściwa populacja	W badaniu w większości uczestniczyli chorzy, u których odnotowano $\leq 1$ rzut choroby w czasie ostatniego roku. FD podawano bez początkowej dawki wynoszącej 120 mg.
<i>Beck 2002</i> [441]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano chorych z jawną klinicznie postacią stwardnienia rozsianego (CDMS, ang. <i>Clinically Definite Multiple Sclerosis</i> ), bez wyszczególnienia postaci RRMS.
<i>Calabrese 2011</i> [442]	Niewłaściwa populacja	Roczna częstość rzutów u chorych wynosiła powyżej 1, jednak mniej niż 2 rzuty/rok.
<i>Calabresi 2014</i> [443]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy o rocznej częstości rzutów mniejszej niż 2.
<i>Champs 2002</i> [465]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy z wysokim ryzykiem MS.
<i>Clanet 2002</i> [444]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównano IFN beta-1a stosowany w dawce 30 $\mu$ g domięśniowo z IFN beta-1a 60 $\mu$ g domięśniowo.
<i>Cohen 2015</i> [445]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dla populacji RES RRMS (średnia liczba rzutów choroby w poprzednich 2 latach wynosiła poniżej 2).
<i>Coles 2012</i> [446]	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównano IFN beta-1a s.c. z alemtuzumabem.
<i>Comi 2001</i> [447]	Niewłaściwa populacja	W badaniu przedstawiono wyniki dla populacji RRMS bez subpopulacji RES RRMS.
<i>Cree 2005</i> [448]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane, w którym podawano IFN beta-1a w dawce 30 $\mu$ g i.m. lub 44 $\mu$ g s.c., lub placebo, przy czym w publikacji przedstawiono wyniki w podpodziale na rasy chorych, a nie w zależności od stosowanego leczenia.
<i>Dalton 2004</i> [449]	Niewłaściwa interwencja	Natalizumab podawano w dawkach 3,0 mg/kg oraz 6,0 mg/kg (wyniki zaprezentowano łącznie). Brak danych dla populacji RES RRMS.
<i>De Stefano 2012</i> [450]	Niewłaściwa populacja	Nie jest możliwe jednoznaczne określenie, czy w badaniu oceniano populację RES RRMS. Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki chorych.
<i>De Stefano 2010</i> [451]	Niewłaściwa populacja	Nie jest możliwe jednoznaczne określenie, czy w badaniu oceniano populację RES RRMS. Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki chorych.
<i>Duquette 1993</i> [452]	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla populacji RES RRMS (u większości chorych odnotowano 3 rzuty choroby w czasie 2 lat).
<i>Durelli 2002</i> [453]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano chorych na RES RRMS, u których w czasie – 24 miesięcy przed włączeniem do badania obserwowano średnio 1,38-1,52 rzutu.
<i>Ebers 1998</i> [454]	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla populacji RES RRMS (u większości chorych obserwowano 3 rzuty choroby w czasie 2 lat).
<i>Etemadifar 2006</i> [455]	Niewłaściwa populacja	Średnia liczba rzutów w ostatnim roku przed włączeniem do badania wynosiła 2,0 (SD: 0,8) w grupie IFN beta-1a i.m. oraz maksymalnie 2,4 (SD: 1,0) w grupie IFN beta-1a s.c. Brak informacji na temat występowania zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd lub znaczącego zwiększenia liczby zmian T2 (niemożliwe jest jednoznaczne zdefiniowanie czy w badaniu uczestniczyli chorzy na RES RRMS).
<i>Filippi 2006</i> [456]	Niewłaściwa populacja	GA podawano w dawce 5 lub 50 mg. W badaniu nie uczestniczyli chorzy na RES RRMS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Filippi 2001</i> [457]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy z populacji RES RRMS.
<i>Flechter 2002</i> [458]	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównywano GA z IFN beta-1b (brak możliwości wykonania porównania pośredniego). Ponadto, badanie opisano jako randomizowane, przy czym nie można z całą pewnością określić metodyki badania.
<i>Fox 2012</i> [466]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy na RES RRMS (średnia liczby rzutów w czasie ostatnich 12 miesięcy wynosiła 1,3 - 1,4/rok).
<i>Francis 2005</i> [459]	Niewłaściwa populacja	Badaniu poddano chorych o częstości rzutów <2/rok.
<i>Freedman 2014</i> [460]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z pierwszym zdarzeniem demielinizacyjnym sugerującym MS.
<i>Freedman 1999</i> [461]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy na RES RRMS. Badaniu poddano chorych, którym IFN w dawce 44 µg podawano raz w tygodniu (wg ChPL IFN beta-1a powinien być podawany w dawce 44 µg 3 razy/tydzień).
<i>Freedman 2005</i> [462]	Niewłaściwa populacja	W badaniu analizowano chorych z co najmniej 1 rzutem w czasie 2 lat przed włączeniem do badania. Średnia roczna częstość rzutów wynosiła 1,4.
<i>Gasperini 1999</i> [463]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano dwie dawki tego samego preparatu IFN beta-1a (11 µg lub 33 µg).
<i>Giovannoni 2015</i> [464]	Niewłaściwa populacja	W badaniu analizowano chorych, u których średnia roczna częstość rzutów wynosiła 1,3-1,4.
<i>Gold 2012</i> [467]	Niewłaściwa populacja	Badaniu poddano chorych z roczną częstością rzutów mniejszą niż 2. Fumaran dimetylu podawano bez początkowej dawki 120 mg.
<i>Gold 2005</i> [468]	Niewłaściwa populacja	Badaniu poddano chorych z roczną częstością rzutów mniejszą niż 2.
<i>Graber 2005</i> [469]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano 15 chorych zrandomizowanych do grup po 7 i 8 chorych.
<i>Havrdova 2009</i> [470]	Niewłaściwa populacja	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>AFFIRM</i> dla populacji chorych bez aktywnej choroby przez 2 lata, brak wyników dla populacji RES RRMS.
<i>Hutchinson 2013</i> [471]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano wystarczających informacji czy uczestniczyli w nim chorzy na RES RRMS. Wyniki podano w podziale na liczbę rzutów lub w zależności od występowania ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd.
<i>Jacobs 2000</i> [472]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano IFN beta-1a i.m. z PLC.
<i>Jacobs 1995</i> [473]	Niewłaściwa metodyka	Opis metodyki badania.
<i>Johnson 1998</i> [474]	Niewłaściwa populacja	Badaniu poddano chorych o rocznej częstości rzutów mniejszej niż 2.
<i>Johnson 1995</i> [475]	Niewłaściwa populacja	Badaniu poddano chorych o rocznej częstości rzutów mniejszej niż 2.
<i>Kappos 2011</i> [476]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano chorych stosujących fumaran dimetylu 3 razy/dobę (w ChPL zaleca się podawanie dawek 2 razy/dobę).

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Kappos 2008</i> [477]	Niewłaściwa populacja	W badaniu oceniano chorych stosujących fumaran dimetylu raz dziennie lub 3 razy/dobę (w ChPL zaleca się podawanie dawek 2 razy/dobę), u których mediana rzutów w czasie ostatnich 12 miesięcy wynosiła 1.
<i>Kappos 2014</i> [478]	Niewłaściwa populacja	Brak danych umożliwiających stwierdzenie czy w badaniu uczestniczyli chorzy z populacji RES RRMS.
<i>Kappos 2012</i> [479]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano chorych z populacji RES RRMS.
<i>Kappos 2005</i> [480]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu oceniano IFN beta-1a i.m. w dawce 60 µg.
<i>Kaufman 2015</i> [481]	Niewłaściwa populacja	Analiza do badania <i>RESTORE</i> oceniającego NAT, u chorych bez rzutów choroby w czasie ostatniego roku.
<i>Khan 2013</i> [482]	Niewłaściwa populacja	Brak danych umożliwiających stwierdzenie czy w badaniu uczestniczyli chorzy z populacji RES RRMS.
<i>Khan 2001</i> [483]	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane.
<i>Kieseier 2015</i> [484]	Niewłaściwa populacja	Badaniu poddano chorych, u których w ciągu ostatniego roku odnotowano mniej niż 2 rzuty.
<i>Kita 2014</i> [485]	Niewłaściwa populacja	Badaniu poddano chorych o średniej liczbie rzutów mniejszej niż 2 (na podstawie <i>Fox 2012</i> ).
<i>Koch-Henriksen 2000</i> [486]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja wtórna.
<i>Koch-Henriksen 2006</i> [487]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dla chorych RES RRMS. Odnaleziono jedynie informację, iż 28% chorych stanowiły osoby u których wystąpiły co najmniej 4 rzuty w czasie ostatnich 2 lat.
<i>Liu 2002</i> [488]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dla chorych na RES RRMS.
<i>Lublin 2014</i> [489]	Niewłaściwa populacja	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>AFFIRM</i> . Nie przedstawiono wyników dla chorych z populacji RES RRMS.
<i>Lublin 2013</i> [490]	Niewłaściwa populacja	Brak danych wskazujących na postać RES RRMS (średnia liczba rzutów poniżej 2/rok).
<i>Mazdeh 2010</i> [491]	Niewłaściwa populacja	Brak danych wskazujących na postać RES RRMS (średnia liczba rzutów poniżej 2/rok). Do badania włączono chorych od 14. roku życia.
<i>Mikol 2008</i> [492]	Niewłaściwy komparator	Badanie porównujące GA z IFN beta-1a s.c.
<i>Miller 2015</i> [493]	Niewłaściwa populacja	Brak danych wskazujących na postać RES RRMS (średnia liczba rzutów poniżej 2/rok).
<i>Miller 2003</i> [494]	Niewłaściwa populacja	Średnia liczba rzutów wynosiła poniżej 2/rok.
<i>Miller 2007</i> [495]	Niewłaściwa populacja	Średnia liczba rzutów wynosiła poniżej 2 (analiza do badania <i>AFFIRM</i> ). Brak wyników dla chorych z populacji RES RRMS.
<i>Mokhber 2015</i> [496]	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla chorych na RES RRMS. W badaniu porównywano IFN beta-1b z IFN beta-1a s.c.
<i>Mokhber 2014</i> [497]	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla chorych na RES RRMS. W badaniu porównywano IFN beta-1b z IFN beta-1a s.c.
<i>Newsome 2015</i> [498]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy, u których mediana rzutów wynosiła 1,6/rok.



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Newsome 2016</i> [499]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy, u których mediana rzutów wynosiła 2,6 na 3 lata. Wyniki podano jedynie w podziale na liczbę rzutów w czasie 3 poprzednich lat.
<i>O'Connor 2005</i> [500]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano informacji czy uczestniczyli w nim chorzy na RES RRMS. Ponadto 30% chorych stanowili chorzy na SPMS.
<i>O'Connor 2004</i> [501]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano informacji czy uczestniczyli w nim chorzy na RES RRMS (podano jedynie, iż 17% chorych miało co najmniej 3 rzuty w trakcie ostatniego roku przed badaniem) – brak odrębnych wyników.
<i>Oger 2005</i> [502]	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównywano IFN beta-1a s.c. w dwóch różnych dawkach (22 µg i 44 µg).
<i>Panitch 2005</i> [503]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS (publikacja do badania <i>EVIDENCE</i> ).
<i>Panitch 2002</i> [504]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS (publikacja do badania <i>EVIDENCE</i> ).
<i>Patten 2001</i> [505]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy na RES RRMS (brak informacji na temat rzutów choroby w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem leczenia).
<i>Paty 1993</i> [506]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych RES RRMS.
<i>Phillips 2011</i> [507]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>AFFIRM</i> , brak wyników dla chorych w populacji RES RRMS.
<i>Polman 2006</i> [508]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych RES RRMS.
<i>PRISMS 2001</i> [509]	Niewłaściwa populacja	Brak wyników dla chorych na RES RRMS. W publikacji analizowano zmianę leczenia na IFN beta-1a w grupach PLC. Nie przedstawiono wyników dla chorych otrzymujących przez cały okres czasu PLC.
<i>Rice 1998</i> [510]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych RES RRMS.
<i>Rinaldi 2015</i> [511]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych RES RRMS.
<i>Rovaris 2001</i> [512]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych RES RRMS.
<i>Rovaris 2003</i> [513]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych RES RRMS.
<i>Rudick 1999a</i> [514]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano IFN beta-1a podawany domięśniowo z PLC.
<i>Rudick 2001a</i> [515]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano IFN beta-1a podawany domięśniowo z PLC.
<i>Rudick 1999b</i> [516]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównywano IFN beta-1a podawany domięśniowo z PLC. W badaniu nie analizowano wyników dla chorych RES RRMS.
<i>Rudick 1997</i> [517]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównywano IFN beta-1a podawany domięśniowo z PLC. W badaniu nie analizowano wyników dla chorych RES RRMS.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Rudick 2011</i> [518]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano IFN beta-1a podawany domięśniowo z PLC. Analiza danych pochodzących z 5 badań.
<i>Rudick 2004</i> [519]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównywano IFN beta-1a podawany domięśniowo z PLC. W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS.
<i>Rudick 2006</i> [520]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównywano IFN beta-1a podawany domięśniowo z NAT+IFN beta-1a. W badaniu nie analizowano wyników dla chorych RES RRMS.
<i>Saida 2017</i> [521]	Niewłaściwa populacja	Badaniu poddano chorych, u których w czasie ostatniego roku odnotowano średnio 2 rzuty, natomiast nie podano informacji czy chorzy stanowią populację RES RRMS (mediana zmiany ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd wynosiła 0).
<i>Sandberg-Wollheim 2005</i> [522]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS (publikacja do badania <i>EVIDENCE</i> ).
<i>Schwartz 1997</i> [523]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS.
<i>Schwid 2007b</i> [524]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS (publikacja do badania <i>EVIDENCE</i> ).
<i>Schwid 2005</i> [525]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych RES RRMS. Chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali IFN beta-1a s.c. po wcześniejszym przyjmowaniu w ramach I części tego badania IFN beta-1a i. m.
<i>Seddighzadeh 2014</i> [526]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS – podano jedynie informację, iż włączano chorych, u których odnotowano powyżej 3 rzuty w ciągu 2 lat.
<i>Sheremata 1999</i> [527]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS.
<i>Sibley 1995</i> [528]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS.
<i>Sibley 1996</i> [529]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS.
<i>Simon 2000</i> [530]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu porównywano IFN beta-1a podawany domięśniowo z PLC.
<i>Soilu-Hanninen 2005</i> [531]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS.
<i>Soon 2007</i> [532]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>AFFIRM</i> , brak wyników dla chorych w populacji RES RRMS.
<i>Traboulsee 2008</i> [533]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS. Publikacja do badania <i>EVIDENCE</i> .
<i>Tubridy 1999</i> [534]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS.
<i>Vida-Jordana 2013</i> [535]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, jednoramienne dla NAT.
<i>Weinstein 1999</i> [536]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS.

<b>Badanie</b>	<b>Powód wykluczenia</b>	<b>Komentarz</b>
<i>Wolinsky 2015</i> [537]	Niewłaściwa populacja	W badaniu trwającym 4 miesiące porównywano GA w dwóch dawkach (29 mg oraz 40 mg). W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS.
<i>Zecca 2014</i> [538]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych na RES RRMS. W badaniu porównywano NAT z IFN beta-1b.
<i>Zivadinov 2015a</i> [539]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych z populacji RES RRMS.
<i>Zivadinov 2015b</i> [540]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie analizowano wyników dla chorych z populacji RES RRMS.

## 8.9. Skale oceny jakości badań

**Tabela 189.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 190.**  
**Skala AMSTAR**

Pytanie		Publikacja
		.....
1.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane a priori?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
2.	Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
3.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
4.	Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
5.	Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
6.	Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania

Pytanie		Publikacja
		*****
7.	Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
8.	Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
9.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
10.	Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
11.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	Tak Nie Nie można odpowiedzieć Nie ma zastosowania
Suma punktów		

<5 punktów - przegląd o niskiej jakości;

≥5 punktów - przegląd o umiarkowanej jakości;

≥9 punktów - przegląd o wysokiej jakości.

#### Tabela 191.

#### 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?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 192.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 193.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>	<b>Suma</b>	
<b>Dobór próby</b>			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	*	..... (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	..... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	..... (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	

3) Poprawność obserwacji kohort	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

**Tabela 194.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>



**Tabela 195.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ocena ryzyka błędu jest utrudniona</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ocena ryzyka błędu jest utrudniona</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ocena ryzyka błędu jest utrudniona</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ocena ryzyka błędu jest utrudniona</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ocena ryzyka błędu jest utrudniona</li> </ul>

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ocena ryzyka błędu jest utrudniona</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ocena ryzyka błędu jest utrudniona</li> </ul>

**Tabela 196.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

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 <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> 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;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania



Punkt końcowy	Badanie (publikacja)				MD (95% CI)	Badanie (publikacja)				Wynik porównania pośredniego	
	Interwencja		Kontrola			Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
	Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –											

**Tabela 201.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych – zestawienie pojedynczych ramion z badań**

	badanie (publikacja)										
	badanie (publikacja)										
	badanie (publikacja)										
	badanie (publikacja)										
	badanie (publikacja)										
	badanie (publikacja)										
OBS [mies.]											
GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego –											

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

Tabela 202.

**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem 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.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, Rozdziały 3.4 i 3.5
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.3.3
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 3.10, 3.11, 3.13 oraz 3.14
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdziały 3.4.3 oraz 3.5.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 8.3 i 8.4
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 3.3, 3.4, 3.5
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemiejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 8.7

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 8.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 8.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 8.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 8.7
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 8.7
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 8.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 8.7
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 3.10, 3.11, 3.13 oraz 3.14
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak. Rozdział 3.17

## 9. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I .....	29
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych (populacja SOT RRMS) – Etap II .....	34
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych (populacja RES RRMS) – Etap II .....	38
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III.....	50
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III.....	52
Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do analizy wykonanej dla populacji SOT RRMS.....	66
Tabela 7. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy dla populacji SOT wraz z okresem obserwacji uwzględnionym w analizie.....	81
Tabela 8. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy dla populacji RES RRMS wraz z okresem obserwacji uwzględnionym w analizie.....	88
Tabela 9. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych na podstawie badań włączonych do analizy.....	90
Tabela 10. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>FREEDOMS</i> i <i>FREEDOMS II</i> .....	104
Tabela 11. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>FREEDOMS</i> i <i>AFFIRM</i> ....	109
Tabela 12. Podsumowanie oceny homogeniczności badania <i>LONGTERMS</i> względem badań <i>XPERIENCIA-5</i> , <i>Izquierdo 2015</i> , <i>Ford 2006 / Johnson 2003</i> , <i>Rio 2005</i> i <i>Sindic 2005</i> .....	113
Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT włączonych do analizy populacji SOT wg zaleceń Cochrane .....	118



---

<b>Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT włączonych do analizy populacji RES wg zaleceń Cochrane .....</b>	<b>120</b>
Tabela 15. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	126
Tabela 16. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D .....	132
Tabela 17. Roczna częstość rzutów (ARR) .....	134
Tabela 18. Roczna częstość rzutów (ARR) – wyniki dla podgrup chorych .....	136
Tabela 19. Czas do wystąpienia rzutu choroby .....	137
Tabela 20. Występowanie rzutów choroby .....	138
Tabela 21. Rekonwalescencja po wystąpieniu rzutu choroby* .....	140
Tabela 22. Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd.....	142
Tabela 23. Ocena ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd .....	143
Tabela 24. Odsetek chorych bez nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych .....	145
Tabela 25. Ocena nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych .....	146
Tabela 26. Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.....	147
Tabela 27. Ocena hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych .....	149
Tabela 28. Średnia zmiana objętości mózgu .....	150
Tabela 29. Średnia zmiana objętości mózgu – wyniki dla podgrupy chorych .....	150

---

---

Tabela 30. Czas do wystąpienia postępu niesprawności .....	152
Tabela 31. Czas do wystąpienia postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach – wyniki dla podgrup chorych .....	152
Tabela 32. Średnia zmiana wyniku w skali EDSS .....	154
Tabela 33. Średnia zmiana wyniku w skali MSFC .....	155
Tabela 34. Roczna częstość rzutów .....	158
Tabela 35. Prawdopodobieństwo braku rzutu choroby .....	159
Tabela 36. Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd.....	160
Tabela 37. Odsetek chorych bez nowych lub nowopowiększonych ognisk demyelinizacyjnych w obrazach T2-zależnych .....	161
Tabela 38. Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz bez nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych .....	162
Tabela 39. Średnia zmiana objętości mózgu .....	163
Tabela 40. Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach.....	164
Tabela 41. Roczna częstość rzutów .....	166
Tabela 42. Prawdopodobieństwo braku rzutu choroby .....	167
Tabela 43. Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach.....	167
Tabela 44. Redukcja niesprawności na podstawie EDSS.....	168
Tabela 45. Brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS .....	169
Tabela 46. Redukcja lub brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS .....	169
Tabela 47. Postęp niesprawności na podstawie EDSS.....	170

---

---

<b>Tabela 48. NEDA-3</b> .....	172
<b>Tabela 49. Roczna częstość rzutów (ARR)</b> .....	173
<b>Tabela 50. Występowanie rzutów choroby</b> .....	173
<b>Tabela 51. Czas do wystąpienia rzutu choroby</b> .....	174
<b>Tabela 52. Ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS potwierdzona po 6 miesiącach</b> .....	174
<b>Tabela 53. Czas do postępu niesprawności na podstawie EDSS potwierdzonej po 6 miesiącach</b> .....	176
<b>Tabela 54. Zmiany w obrazie MRI (<math>\geq 1</math> ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub <math>\geq 1</math> nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych)</b> .....	177
<b>Tabela 55. Czas do wystąpienia zmian w obrazie MRI</b> .....	178
<b>Tabela 56. Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd</b> .....	179
<b>Tabela 57. Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych</b> .....	179
<b>Tabela 58. Zmiana objętości mózgu</b> .....	180
<b>Tabela 59. Roczna częstość rzutów (ARR)</b> .....	182
<b>Tabela 60. Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach (na podstawie czasu przeżycia wolnego od postępu niesprawności)</b> .....	184
<b>Tabela 61. Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd</b> .....	186
<b>Tabela 62. Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych</b> .....	188
<b>Tabela 63. NEDA-3</b> .....	190
<b>Tabela 64. Występowanie rzutów choroby</b> .....	190

---

---

<b>Tabela 65. Czas do wystąpienia rzutu choroby</b> .....	191
<b>Tabela 66. Ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS potwierdzona po 6 miesiącach</b> .....	192
<b>Tabela 67. Czas do postępu niesprawności na podstawie EDSS potwierdzonej po 6 miesiącach</b> .....	193
<b>Tabela 68. Zmiany w obrazie MRI (<math>\geq 1</math> ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub <math>\geq 1</math> nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych)</b> .....	194
<b>Tabela 69. Czas do wystąpienia zmian w obrazie MRI</b> .....	195
<b>Tabela 70. 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>)</b> .....	197
<b>Tabela 71. Definicje potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności na podstawie badań <i>FREEDOMS</i> oraz <i>AFFIRM</i></b> .....	198
<b>Tabela 72. Porównanie pośrednie prawdopodobieństwa postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Devonshire 2012</i>) oraz <i>AFFIRM</i> (publikacja <i>Hutchinson 2009</i>)</b> .....	199
<b>Tabela 73. Porównanie pośrednie liczby chorych z potwierdzonym po 3 miesiącach postępu niesprawności w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Devonshire 2012</i>) oraz <i>AFFIRM</i> (publikacja <i>Hutchinson 2009</i>)</b> .....	201
<b>Tabela 74. Porównanie pośrednie średniej liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd w czasie 24 miesięcy na podstawie badań <i>FREEDOMS</i> (abstrakt + poster konferencyjny <i>Havrdova 2011</i>) i <i>AFFIRM</i> (publikacja <i>Hutchinson 2009</i>)</b> .....	203
<b>Tabela 75. Porównanie pośrednie średniej liczby nowych lub powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w czasie 24</b>	

---

**miesiący na podstawie badań *FREEDOMS* (abstrakt + poster konferencyjny *Havrdova 2011*) i *AFFIRM* (publikacja *Hutchinson 2009*) .205**

Tabela 76. Częstość występowania zgonów .....	211
Tabela 77. Częstość występowania działań niepożądanych.....	212
Tabela 78. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	212
Tabela 79. Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych.....	213
Tabela 80. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów).....	214
Tabela 81. Częstość występowania ciężkich zaburzeń krwi i układu chłonnego.....	216
Tabela 82. Częstość występowania ciężkich zaburzeń psychicznych.....	216
Tabela 83. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego .....	218
Tabela 84. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu nerwowego .....	220
Tabela 85. Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca .....	221
Tabela 86. Częstość występowania ciężkich zaburzeń naczyniowych.....	222
Tabela 87. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	223
Tabela 88. Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit .....	224
Tabela 89. Częstość występowania ciężkich zaburzeń wątroby i dróg żółciowych .....	224
Tabela 90. Częstość występowania ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej .....	225
Tabela 91. Częstość występowania ciężkich zaburzeń nerek i dróg moczowych.....	226
Tabela 92. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ciąży, porodu i okresu okołoporodowego.....	226

---

Tabela 93. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu rozrodczego i piersi.....	227
Tabela 94. Częstość występowania ciężkich zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.....	227
Tabela 95. Częstość występowania ciężkich nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych .....	228
Tabela 96. Częstość występowania ciężkich urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.....	228
Tabela 97. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....	229
Tabela 98. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych .....	231
Tabela 99. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów).....	234
Tabela 100. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego .....	235
Tabela 101. Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych .....	236
Tabela 102. Częstość występowania zaburzeń psychicznych .....	236
Tabela 103. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego.....	237
Tabela 104. Częstość występowania zaburzeń oka .....	238
Tabela 105. Częstość występowania zaburzeń serca.....	238
Tabela 106. Częstość występowania zaburzeń serca.....	240
Tabela 107. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia .....	240
Tabela 108. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit.....	241
Tabela 109. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych .....	242
Tabela 110. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej..	244
Tabela 111. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania .....	245

---

---

Tabela 112. Częstość występowania nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych .....	246
Tabela 113. Średnie wartości parametrów biochemicznych i hematologicznych .....	250
Tabela 114. Częstość występowania zgonów .....	252
Tabela 115. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem .....	253
Tabela 116. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem .....	254
Tabela 117. Częstość występowania ciężkich zakażeń .....	256
Tabela 118. Częstość występowania ciężkich zakażeń herpeswirusami .....	256
Tabela 119. Częstość występowania ciężkiego półpaśca (zakażenie VZV) .....	257
Tabela 120. Częstość występowania ciężkiego czerniaka złośliwego .....	257
Tabela 121. Częstość występowania ciężkiego raka płaskonabłonkowego skóry .....	258
Tabela 122. Częstość występowania ciężkiego raka piersi .....	258
Tabela 123. Częstość występowania ciężkiego raka podstawnkomórkowego skóry .....	259
Tabela 124. Częstość występowania ciężkiej limfopenii .....	260
Tabela 125. Częstość występowania ciężkiego obrzęku płamki żółtej .....	260
Tabela 126. Częstość występowania zakażeń .....	261
Tabela 127. Częstość występowania zakażeń herpeswirusami .....	262
Tabela 128. Częstość występowania półpaśca (zakażenie VZV) .....	263
Tabela 129. Częstość występowania czerniaka złośliwego .....	263
Tabela 130. Częstość występowania nabłonkowego raka jajnika .....	264
Tabela 131. Częstość występowania raka płaskonabłonkowego skóry .....	264
Tabela 132. Częstość występowania raka podstawnkomórkowego skóry .....	265

---

---

Tabela 133. Częstość występowania obrzęku płamki żółtej.....	266
Tabela 134. Częstość występowania limfopenii.....	267
Tabela 135. Częstość występowania leukopenii.....	268
Tabela 136. Częstość występowania wzrostu aktywności enzymów wątrobowych.....	268
Tabela 137. Częstość występowania wzrostu aktywności ALAT .....	269
Tabela 138. Częstość występowania nadciśnienia .....	270
<b>Tabela 139. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>272</b>
<b>Tabela 140. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) .....</b>	<b>272</b>
<b>Tabela 141. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego.....</b>	<b>273</b>
<b>Tabela 142. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia .....</b>	<b>273</b>
<b>Tabela 143. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit .....</b>	<b>274</b>
<b>Tabela 144. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.....</b>	<b>274</b>
<b>Tabela 145. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania .....</b>	<b>275</b>
<b>Tabela 146. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.....</b>	<b>275</b>
<b>Tabela 147. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>276</b>
<b>Tabela 148. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych .....</b>	<b>276</b>
<b>Tabela 149. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych .....</b>	<b>277</b>
<b>Tabela 150. Częstość występowania zaburzeń psychicznych .....</b>	<b>277</b>
<b>Tabela 151. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego.....</b>	<b>278</b>

---



---

<b>Tabela 152. Częstość występowania zaburzeń serca .....</b>	<b>278</b>
<b>Tabela 153. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia .....</b>	<b>279</b>
<b>Tabela 154. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit .....</b>	<b>279</b>
<b>Tabela 155. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.....</b>	<b>280</b>
<b>Tabela 156. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.....</b>	<b>281</b>
<b>Tabela 157. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych .....</b>	<b>281</b>
<b>Tabela 158. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania .....</b>	<b>282</b>
<b>Tabela 159. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.....</b>	<b>282</b>
<b>Tabela 160. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.....</b>	<b>283</b>
<b>Tabela 161. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Gilenya® oraz Tysabri® w badaniach klinicznych .....</b>	<b>299</b>
<b>Tabela 162. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych fingolimodem.....</b>	<b>312</b>
<b>Tabela 163. Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa w czasie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS</i> oraz <i>AFFIRM</i> .....</b>	<b>316</b>
<b>Tabela 164 Zestawienie danych dotyczących uzupełniającej oceny bezpieczeństwa fingolimodu vs natalizumabu na podstawie komunikatów wydawanych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>318</b>
<b>Tabela 165. Charakterystyka badań analizowanych w dokumencie <i>AWA 2016</i>.....</b>	<b>348</b>
<b>Tabela 166. Roczna częstość rzutów .....</b>	<b>349</b>

---

---

<b>Tabela 167. Prawdopodobieństwo braku rzutu choroby .....</b>	<b>350</b>
<b>Tabela 168. Redukcja niesprawności na podstawie EDSS .....</b>	<b>350</b>
<b>Tabela 169. Postęp niesprawności na podstawie EDSS .....</b>	<b>351</b>
<b>Tabela 170. Częstość występowania zgonów .....</b>	<b>351</b>
<b>Tabela 171. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.....</b>	<b>352</b>
<b>Tabela 172. Częstość występowania ciężkich zakażeń .....</b>	<b>353</b>
<b>Tabela 173. Częstość występowania ciężkich zakażeń układu moczowego.....</b>	<b>353</b>
<b>Tabela 174. Częstość występowania ciężkiego czerniaka złośliwego.....</b>	<b>354</b>
<b>Tabela 175. Częstość występowania ciężkiego raka piersi .....</b>	<b>354</b>
<b>Tabela 176. Częstość występowania ciężkiego raka podstawnkomórkowego skóry .....</b>	<b>355</b>
<b>Tabela 177. Częstość występowania ciężkich przypadków podwyższonych wyników prób wątrobowych .....</b>	<b>355</b>
<b>Tabela 178 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla fingolimodu w populacji docelowej.....</b>	<b>356</b>
<b>Tabela 179. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....</b>	<b>361</b>
<b>Tabela 180. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap .....</b>	<b>362</b>
<b>Tabela 181. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....</b>	<b>364</b>
<b>Tabela 182. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania fingolimodu u chorych z SOT RRMS lub RES RRMS .....</b>	<b>365</b>
<b>Tabela 183 Ocena przeglądów systematycznych na podstawie skali AMSTAR .....</b>	<b>380</b>

---

---

<b>Tabela 184. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap</b>	<b>425</b>
<b>Tabela 185. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap (SOT RRMS)</b>	<b>426</b>
<b>Tabela 186. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap (RES RRMS)</b>	<b>430</b>
<b>Tabela 187. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap (SOT RRMS)</b>	<b>437</b>
<b>Tabela 188. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap (RES RRMS)</b>	<b>444</b>
Tabela 189. Kryteria Cook	451
Tabela 190. Skala AMSTAR	451
Tabela 191. Ocena jakości danych wg skali Jadad	452
Tabela 192. Ocena jakości danych wg skali NICE	453
<b>Tabela 193. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych</b>	<b>454</b>
Tabela 194. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	455
Tabela 195. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	456
<b>Tabela 196. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup></b>	<b>457</b>
<b>Tabela 197. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych</b>	<b>459</b>
<b>Tabela 198. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych</b>	<b>459</b>
<b>Tabela 199. Wzór tabeli do ekstrakcji danych – porównanie pośrednie danych dychotomicznych</b>	<b>459</b>
<b>Tabela 200. Wzór tabeli do ekstrakcji danych – porównanie pośrednie danych ciągłych</b>	<b>459</b>

---

---

Tabela 201. Wzór tabeli do ekstrakcji danych – zestawienie pojedynczych ramion z badań .....	460
Tabela 202. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	461

---

---

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....	32
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (populacja SOT RRMS) – etap II.....	43
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (populacja RES RRMS) – etap II.....	47
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (populacja SOT RRMS) – etap III.....	55
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (populacja RES RRMS) – etap III.....	57
Rysunek 6. Roczna częstość rzutów (ARR) – metaanaliza.....	135

---

## 11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
2. AIAQS and FEM/Cemcat, *The clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis working group*, Generalitat de Catalunya, 2012
3. Bermel R., Bakshi R., *The measurement and clinical relevance of brain atrophy In multiple sclerosis*, Lancet Neurol 2006, 5: 158-170
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
5. 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
6. European Medicines Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis*, 26 March 2015, EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2
7. Fisher J., Jak A., Kniker J., i in., *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), Administration and Scoring Manual*, October 2001
8. Gajofatto A., Calabrese M., Benedetti M.D., Monaco S., *Clinical MRI, and CSF Markers of Disability Progression i Multiple Sclerosis*, Disease Markers 2013, 35 (6): 687-699
9. Ghezi A., Grimaldi L.M.E., Marrosu M.G., i in., *Natalizumab therapy of multiple sclerosis: recommendations of the Multiple Sclerosis Study Group—Italian Neurological Society*, Neurol Sci 2011, 32: 351-358
10. Giorgio A., Stromillo L., Letizla M. i in., *Relevance of hypointense brain MRI lesions for long-term worsening of clinical disability in relapsing multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis Journal 2014, 20 (2): 214-219
11. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
12. Health Products Regulatory Authority, *Tysabri (natalizumab): Physician Information and Management Guidelines for Multiple Sclerosis Patients on Tysabri Therapy*, version 16: 24 June 2016, [http://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/edumat\\_auto\\_f4f7f753-c84b-4674-970b-bed64d19b40e.pdf](http://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/edumat_auto_f4f7f753-c84b-4674-970b-bed64d19b40e.pdf) (data dostępu: 22.03.2017 r.)
13. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 25.10.2016 r.)

14. 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
15. Kowalczyk M., Gajowniczek E., Leconte D., *Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby). Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA, 2017 r.
16. Lavery A., Verhey L., Waldman A., *Outcome Measures in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Capturing Disability and Disease Progression in Clinical Trials*, Multiple Sclerosis International 2014, Article ID 262350, 13 pages
17. Maurer M., Comi G., Freedman M. i in., *Multiple sclerosis relapses are associated with increased fatigue and reduced health-related quality of life – A post hoc analysis of the TEMSO and TOWER studies*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2016, 7: 33-40
18. Meyer-Moock S., Feng Y-S., Maeurer M i in., *Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis*, BMC Neurology 2014, 14:58
19. National Institute for Health and Care Excellence, *Appraisal consultation dokument: Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy*, NICE 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta352/resources/vedolizumab-for-treating-moderately-to-severely-active-crohns-disease-after-prior-therapy-82602664948933> (data dostępu: 06.02.2017 r.)
20. NHS, *Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (MS)*, NHS England/D04/P/b, 2014
21. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
22. PTN, Losy J., Bartosik-Psujek H., Członkowska A. i in., *Leczenie stwardnienia rozsianego – zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*, Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2)
23. 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

- 
24. Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*, J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013--1020
  25. Sormani M., Signori A., Siri P., De Stefano N., *Time to first relapse as an endpoint in multiple sclerosis clinical trials*, Multiple Sclerosis Journal 2012, 19 (4), 466-474
  26. Stangel M., Penner I., Kallmann B. i in., *Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model*, Ther Adv Neurol Disord 2015, 8 (1): 3-13
  27. Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia w Wielkiej Brytani, *Natalizumab (Tysabri) progressive multifocal leukoencephalopathy – update ad vice to support early detection*, <https://www.gov.uk/drug-safety-update/natalizumab-tysabri-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-updated-advice-to-support-early-detection> (data dostępu: 22.03.2017 r.)
  28. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
  29. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu 06.02.2017 r.)
  30. 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
  31. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 06.02.2017 r.)

### **Badania włączone do analizy:**

#### **I etap**

32. CADTH, *Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 Dec. CADTH Therapeutic Reviews
  33. Correale J., Flores J., Bonitto J. G. i in. *Use of Fingolimod in the Management of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Experience from Latin America*, Advances in Therapy 2015, 32 (7): 612-625
-



- 
34. 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
  35. English C., Aloï J. J., *New FDA-Approved Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis*, Clin Ther. 2015 Apr 1; 37 (4): 691-715
  36. Fogarty E., Schmitz S., Tubridy N. i in. *Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2016, 9: 23-30
  37. 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
  38. Hegen H., Auer M., Deisenhammer F., *Predictors of Response to Multiple Sclerosis Therapeutics in Individual Patients*, Drugs. 2016 Sep 21
  39. 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
  40. La Mantia L., Tramacere I., Firwana B. i in. *Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, 7: 4: 102-8
  41. Mendes D., Alves C., Batel-Marques F., *Benefit-Risk of Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Testing the Number Needed to Treat to Benefit (NNTB), Number Needed to Treat to Harm (NNTH) and the Likelihood to be Helped or Harmed (LHH): A Systematic Review and Meta-Analysis*, CNS Drugs. 2016: 1-21
  42. 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
  43. Oh J., O'Connor P. W., *Safety, tolerability, and efficacy of oral therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis*, CNS Drugs 2013, 27 (8): 591-609
  44. 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
  45. Sanford M., *Fingolimod: A review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Drugs 2014, 74 (12): 1411-1433
-

- 
46. Torkildsen O., Myhr K.-M., Bo L., *Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications*, European Journal of Neurology 2016, 23: 18-27
  47. Tramacere I., Del Giovane C., Salanti G. i in. *Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis*, The Cochrane database of systematic reviews 2015, 9, No: CD011381
  48. Tsivgoulis G., Katsanos A. H., Mavridis D. i in., *The efficacy of Natalizumab versus Fingolimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review, indirect evidence from randomized placebo-controlled trials and meta-analysis of observational head-to-head trials*, PLoS One. 2016, 29;11 (9): e0163296
  49. 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
  50. 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

## **II i III etap**

51. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri® (natalizumab) we wskazaniu: Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”*, nr OT.4351.10.2016, 20.05.2016
  52. Arnal-Garcia C., Del Campo Amigo-Jorriñ M., Lopez-Real A.M. i in., *Long-term effectiveness of glatiramer acetate in clinical practice conditions*, Journal of Clinical Neuroscience 2014, 21 (12): 2212-2218
  53. Calabresi P., Kieseier B., Arnold D. i in., *Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study*, Lancet Neurol 2014, 13 (7): 657-665
  54. Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*, N Engl J Med 2010, 362: 402-415
  55. Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., *Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS*, J Neurol 2013, 260: 2023-2032
  56. Cohen J., Khatri B., Barkhof F. i in., *Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016, 87: 468-475
-

- 
57. 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
  58. European Medicines Agency, *Assessment report Gilenya. Procedure No. EMEA/H/C/2202*, 2011, 1-117
  59. European Medicines Agency, *Assessment report Gilenya. Procedure No. EMEA/H/C/002202/II/0034*, 2015, 1-66
  60. Ford C., Johnson K., Lisak R. i in., *A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients*, *Multiple sclerosis* 2006, 12 (3): 309-320
  61. 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)
  62. 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
  63. Izquierdo G., Garcia-Agua Soler N., Rus M. i in., *Effectiveness of glatiramer acetate compared to other multiple sclerosis therapies*, *Brain and Behavior* 2015, 5 (6): e00337
  64. Johnson K.P., Brooks B., Ford C. i in., *Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial*, *Multiple sclerosis* 2003, 9 (6): 585-591
  65. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J. i in., *Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase I/II multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*, *Neurology* 1995, 45: 1268-1276
  66. 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
  67. 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
-

- 
68. Kappos L., O'Connor P., Radue E-W. i in., *Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis – the randomized FREEDOMS extension trial*, *Neurology* 2015, 84: 1582-1591
69. Kappos L., Antel J., Comi G. i in., *Oral Fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis*, *N Engl J Med* 2006, 355: 1124-1140
70. 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
71. 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: 355-363
72. Kremenchutzky 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
73. Montalban X., Comi G., Antel J. i in., *Long-term results from a phase 2 extension study of fingolimod at high and approved dose in relapsing multiple sclerosis*, *J Neurol* 2015, 262 (12): 2627-34
74. Novartis, *Materiały od Zamawiającego*
75. 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
76. Prosperini L.; Sacca F.; Cordioli C. i in., *Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naive patients with multiple sclerosis*, *Journal of Neurology* 2016, pp: 1-11
77. Radue E., O'Connor P., Polman C. i in., *Impact of Fingolimod Therapy on Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis*, *Arch Neurol.* 2012, 69 (10): 1259-1269
78. 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*
-

- 
79. Rio J., Tintore M., Nos C. i in., *Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: An eight years experience in a specialist multiple sclerosis Centre*, Journal of Neurology 2005, 252 (7): 795-800
80. Sindic C.J.M., Seeldrayers P., Vande Gaer L. i in., *Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium*, Acta Neurologica Belgica 2005, 105 (2): 81-85

#### **Dodatkowa analiza bezpieczeństwa**

81. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya®*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf) (data dostępu 09.02.2017 r.)
82. *Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> (data dostępu: 09.02.2017 r.)
83. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information, Gilenya® (fingolimod) capsules*, 2016, 1-25
84. Novartis, *Periodic Safety Update Report for fingolimod (Gilenya®)*, No 9, 18.04. 2016, 1-1347
85. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 29-31 October 2012*, 2012, 1-32
86. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 8-11 April 2013*, 2013, 1-79
87. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 2-5 September 2013*, 2013, 1-81
88. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 09-12 March 2015*, 1-89
89. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 04-07 May 2015*, 1-83
90. 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.*
91. 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
92. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący*
-

*wzmoczonego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas rozpoczęcia produktem leczniczym Gilenya® (fingolimod) u pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, 2012, 1-2*

93. 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*
94. 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*
95. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Bezpośredni komunikat do fachowego personelu medycznego (Fingolimod (Gilenya) – ryzyko związane z działaniem leku na układ immunologiczny), 17.12.2015, 1-3*
96. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia w związku z pierwszym zgłoszonym przypadkiem PML, 15.04.2015, 1-3*

#### **Analiza uzupełniająca:**

97. Berger J. R., *Classifying PML risk with disease modifying therapies*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 12 (2017) 59-63
98. Biogen Idec, *Elan Pharma International Ltd. Ostrzeżenie dotyczące uszkodzenia wątroby u pacjentów poddanych terapii natalizumabem, 20.03.2008, [http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/EMEA\\_HC\\_603\\_Tysabri\\_DHPC\\_PL\\_Tysabri\\_20.03.2008.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/EMEA_HC_603_Tysabri_DHPC_PL_Tysabri_20.03.2008.pdf) (data dostępu 10.03.2017 r.)*
99. Bloomgren G., Richman S., Hotermans Ch. i in., *Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*, N Engl J Med 2012; 366: 1870-80
100. Charakterystyka produktu leczniczego Zytiga®; [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf) (data dostępu 14.03.2017 r.)
101. EMA, *The European Medicines Agency (EMA) has started a review of the multiple sclerosis medicine Tysabri (natalizumab), 05.2015, <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tysabri/>*

- 
- human\_referral\_prac\_000049.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f (data dostępu 10.03.2017 r.)
102. EMA, *European Medicines Agency update on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and Tysabri*, 13.08.2008, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/11/news\\_detail\\_000035.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000035.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (data dostępu 10.03.2017 r.)
103. EMA, *Opinions on safety variations. EMA/28123/2013*, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137833.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137833.pdf) (data dostępu 10.03.2017 r.)
104. FDA, *Biogen Idec, Elan – Important Safety Information Letter*, 02.2008, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm110608.htm> (data dostępu 10.03.2017 r.)
105. FDA, *Drug Safety and Availability – FDA Drug Safety Communication: Safety update on Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) associated with Tysabri (natalizumab)*, 22.04.2011, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm252045.htm> (data dostępu 10.03.2017 r.)
106. FDA, *Safety Alerts for Human Medical Products. Safety Information – Tysabri (Natalizumab) injection*, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm355780.htm> (data dostępu 10.03.2017 r.)
107. Frohman E. M., Monaco M. C., Remington R. i in., *JC Virus in CD34+ and CD19+ Cells in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Natalizumab*, *JAMA Neurol.* 2014; 71 (5): 596-602
108. Giovannoni G., Marta M., Davis A. i in., *Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy*, *Pract Neurol* 2016; on-line:1–5
109. URPLWMIpB, *Komunikat do pracowników ochrony zdrowia dotyczy związku natalizumabu (TYSABRI) z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML)*, sierpień 2008, [http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/DHPC\\_PL\\_final%20version\\_14.08.2008.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2008/DHPC_PL_final%20version_14.08.2008.pdf) (data dostępu 10.03.2017 r.)
-

---

## Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

### I etap

110. Aktas O., Kury P., Kieseier B., Hartung H.P., *Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis*, Nature reviews. Neurology 2010, 15: 1
  111. Allen F., Montgomery S., Maruszczak M. i in., *Convergence yet Continued Complexity: A Systematic Review and Critique of Health Economic Models of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the United Kingdom*, Value in Health 2015, 18 (6): 925-938
  112. Arvin A.M., Wolinsky J.S., Kappos L. i in., *Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: Risk assessment and consensus recommendations for management*, JAMA Neurology 2015, 72 (1): 31-39
  113. 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
  114. 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, 31 (10): 1072-1081
  115. Crespo C., Izquierdo G., García-Ruiz A. i in., *Cost minimisation analysis of fingolimod vs natalizumab as a second line of treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis*, Neurologia 2014, 29 (4): 210-7
  116. Dubey D., Cano C.A., Stuve O., *Update on monitoring and adverse effects of approved second-generation disease-modifying therapies in relapsing forms of multiple sclerosis*, Current Opinion in Neurology 2016, 29 (3): 278-285
  117. Farber R.S., Harel A., Lublin F., *Novel agents for relapsing forms of multiple sclerosis*, Annual Review of Medicine 2016, 67: 309-321
  118. Fazekas F., Berger T., Fabjan T.H. i in., *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 (15-16): 354-66
  119. Fonseca J., *Fingolimod Real World Experience: Efficacy and Safety in Clinical Practice*, Neurosci J. 2015, 2015:389360. doi: 10.1155/2015/389360
  120. Fox E.J., Rhoades R.W., *New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, Curr Opin Neurol. 2012, 25 Suppl:S11-9. doi: 10.1097/01.wco.0000413320.94715.e9.
-



- 
121. Gajofatto A., Turatti M., Monaco S., Benedetti M.D., *Clinical efficacy, safety, and tolerability of fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*, Drug, Healthcare and Patient Safety 2015, 7: 157-167
  122. Gasperini C., Ruggieri S., Mancinelli C.R., Pozzilli C., *Advances in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis - critical appraisal of fingolimod*, Ther Clin Risk Manag. 2013, 9: 73-85
  123. Grebenciucova E., Reder A.T., Bernard J.T., *Immunologic mechanisms of fingolimod and the role of immunosenescence in the risk of cryptococcal infection: A case report and review of literature*, Mult Scler Relat Disord. 2016, 9: 158-62
  124. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), *Fingolimod (New Therapeutic Indication) - Benefit Assessment According to §35a Social Code Book V [Internet]*, Extract of Dossier Assessment No. A14-21. IQWiG Dossier Assessment Extracts 2014
  125. Ivanova J.I., Bergman R.E., Birnbaum H.G., *Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US*, Journal of Medical Economics 2012, 15 (3): 601-609
  126. Jeffery D.R., Rammohan K.W., Hawker K., Fox E., *Fingolimod: a review of its mode of action in the context of its efficacy and safety profile in relapsing forms of multiple sclerosis*, Expert Rev Neurother. 2016, 16 (1): 31-44
  127. Khatri B.O., *Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Long-term experience and an update on the clinical evidence*, Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2016, 9 (2): 130-147
  128. Kretschmar B., Pellkofer H., Weber M.S., *The Use of Oral Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis*, Current Neurology and Neuroscience Reports 2016, 16 (4): Artykuł numer 38
  129. Lugaresi A., di Ioia M., Travaglini D. i in., *Risk-benefit considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*, Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013, 9: 893-914
  130. O'Day K., Meyer K., Stafkey-Mailey D., Watson C., *Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden*, J Med Econ. 2015; 18 (4): 295-302
  131. Singer B.A., *Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis*, Expert Rev Neurother. 2013; 13 (6): 589-602
-

- 
132. Smith A.L., Cohen J.A., *Multiple sclerosis: Fingolimod failure in progressive MS INFORMS future trias*, Nature Reviews Neurology 2016, 12 (5): 253-254
133. Tanasescu R., Constantinescu C.S., *Pharmacokinetic evaluation of fingolimod for the treatment of multiple sclerosis*, Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014, 10 (4): 621-30
134. Thomas R.H., Wakefield R.A., *Oral disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis*, American Journal of Health-System Pharmacy 2015, 72 (1): 25-38
135. Walker A., Watson C., Alexopoulos S.T. i in., *A benefit-risk analysis of natalizumab in the treatment of patients with multiple sclerosis when considering the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy*, Curr Med Res Opin. 2014; 30 (4): 629-35
136. Ward M.D., Jones D.E., Goldman M.D., *Overview and safety of fingolimod hydrochloride use in patients with multiple sclerosis*, Expert Opin Drug Saf. 2014; 13 (7): 989-98
137. Weinstock-Guttman B., *An update on new and emerging therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis*, American Journal of Managed Care 2013, 19 (17 SUPPL.): 343-354

## **II etap**

### **SOT RRMS**

138. 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
139. Alping P., Frisell T., Novakova L. i in., *Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients*, Annals of Neurology 2016, 79 (6): 950-958
140. Alsop J.C., Bergvall N., Cornelissen C. i in., *Confirmed Disability Improvement In Patients With Active Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod Versus Brace: A Matched Comparison of Treatments From The Pangaea And Pearl Registry Studies*, Value Health 2015, 18 (7): A750
141. 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):1849-55
142. Barbin L., Rousseau C., Jousset N. i in., *Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab*, Neurology 2016, 86 (8): 771-778
143. Baroncini D., Ghezzi A., Annovazzi P.O. i in., *Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies*, Multiple Sclerosis 2016, 22 (10): 1315-1326
-

- 
144. Bergvall N., Tambour M., Henriksson F., Fredrikson S., *Cost-minimization analysis of fingolimod compared with natalizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Sweden*, Journal of Medical Economics 2013, 16 (3): 349-57
145. 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
146. Bonafede M.M., Johnson B.H., Wenten M., Watson C., *Treatment patterns in disease-modifying therapy for patients with multiple sclerosis in the United States*, Clinical Therapeutics 2013, 35 (10): 1501-1512
147. Braune S., Lang M., Bergmann A., *Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis*, Journal of Neurology 2016, 263 (2): 327-333
148. Capobianco M., di Sapio A., Malentacchi M. i in., *No impact of current therapeutic strategies on disease reactivation after natalizumab discontinuation: a comparative analysis of different approaches during the first year of natalizumab discontinuation*, European Journal of Neurology 2015, 22 (3): 585-7
149. Clerico M., Schiavetti I., Mercanti S.F. i in., *Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: Evidence from an italian spontaneous, prospective, and observational study (the TY-STOP study)*, JAMA Neurology 2014, 71 (8): 954-60
150. Correale J., Chiquete E., Milojevic S. i in., *Assessing the potential impact of non-proprietary drug copies on quality of medicine and treatment in patients with relapsing multiple sclerosis: the experience with fingolimod*, Journal of Drug Design 2014, 25 (8): 859-67
151. Correia I., Batista S., Marques I.B. i in., *The effectiveness of fingolimod in a Portuguese real-world population*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2016, 6: 41-48
152. Datt J., Baldock L., Pull E., Webber B., *The management and outcomes of fingolimod first dose cardiac monitoring in UK patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2016, 5: 40-6
153. Disanto G., Benkert P., Lorscheider J. i in., *The Swiss Multiple Sclerosis Cohort-Study (SMSC): A prospective Swiss wide investigation of key phases in disease evolution and new treatment options*, PLoS ONE 2016, 11 (3): e0152347
154. El Ayoubi N.K., Ghassan S., Said M. i in., *Retinal measures correlate with cognitive and physical disability in early multiple sclerosis*, Journal of Neurology 2016, 1-9
-

- 
155. Evangelopoulos M.E., Koutoulidis V., Andreadou E. i in., *Pulsed corticosteroid treatment in MS patients stabilizes disease activity following natalizumab withdrawal prior to switching to fingolimod*, International Journal of Neuroscience 2016, 126(12):1097-102
156. Fragoso Y.D., Adoni T., Alves-Leon S.V. i in., *Alternatives for reducing relapse rate when switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis*, Expert Review of Clinical Pharmacology 2016, 9 (4): 541-546
157. Fragoso Y.D., Alves-Leon S.V., Becker J. i in., *Safety of switching from natalizumab straight into fingolimod in a group of JCV-positive patients with multiple sclerosis*, Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2016, 74 (8): 650-652
158. Frisell T., Forsberg L., Nordin N. i in., *Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis Journal 2016, 22 (1): 85-93
159. 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 (3-4): 173-180
160. 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): 1382-7
161. Hersh C.M., Hara-Cleaver C., Rudick R.A. i in., *Experience with fingolimod in clinical practice*, International Journal of Neuroscience 2015, 125 (9): 678-685
162. Hersh C.M., Love T.E., Cohn S. i in., *Comparative efficacy and discontinuation of dimethyl fumarate and fingolimod in clinical practice at 12-month follow-up*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2016, 10: 44-52
163. Hunter S.F., Agius M., Miller D.M. i in., *Impact of a switch to fingolimod on depressive symptoms in patients with relapsing multiple sclerosis: An analysis from the EPOC (Evaluate Patient OutComes) trial*, Journal of the neurological sciences 2016, 365 (1): 190-8
164. Iaffaldano P., Lucisano G., Pozzilli C. i in., *Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis*, Brain 2015, 138 (11): 3275-3286
165. Kappos L., Radue E.W., Comi G. i in., *Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS*, Neurology 2015, 85 (1): 29-39
166. Kira J., 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 (10)SUPPL. 1: 21
-

- 
167. La Gioia S., Seghezzi M., Barcella V. i in., *Erythroblastaemia in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016, 8: 141-144
168. Lo Re M., Capobianco M., Ragonese P. i in., *Natalizumab Discontinuation and Treatment Strategies in Patients with Multiple Sclerosis (MS): A Retrospective Study from Two Italian MS Centers*, *Neurology and Therapy* 2015, 4 (2): 147-157
169. Lublin F., Miller D.H., Freedman M.S. i in., *Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, *The Lancet* 2016, 387 (10023): 1075-1084
170. Oommen V.V., Tauhid S., Healy B.C. i in., *The Effect of Fingolimod on Conversion of Acute Gadolinium-Enhancing Lesions to Chronic T1 Hypointensities in Multiple Sclerosis*, *Journal of Neuroimaging* 2016, 26 (2): 184-7
171. Racca V., Di Rienzo M., Cavarretta R. i in., *Fingolimod effects on left ventricular function in multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis Journal* 2016, 22 (2): 201-211
172. Rasenack M., Rychen J., Andelova M. i in., *Efficacy and Safety of Fingolimod in an Unselected Patient Population*, *PLoS One* 2016, 11 (1): e0146190
173. Ricklin M.E., Lorscheider J., Waschbisch A. i in., *T-cell response against varicella-zoster virus in fingolimod-treated MS patients*, *Neurology* 2013, 81 (2): 174-81
174. Saida T., Kikuchi S., Itoyama Y. i in., *A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis Journal* 2012, 18 (9): 1269-1277
175. 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
176. Simula S., Laitinen T., Laitinen T.M. i in., *Effect of fingolimod on cardiac autonomic regulation in patients with multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis Journal* 2016, 22 (8): 1080-5
177. Sormani M.P., De Stefano N., Francis G. i in., *Fingolimod effect on brain volume loss independently contributes to its effect on disability*, *Multiple Sclerosis Journal* 2015, 21 (7): 916-24
178. Teniente-Serra A., Hervas J.V., Quirant-Sanchez B. i in., *Baseline Differences in Minor Lymphocyte Subpopulations may Predict Response to Fingolimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients*, *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2016, 22 (7): 584-592
-

- 
179. Totaro R., Di Carmine C., Costantino G. i in., *Fingolimod treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: A prospective observational multicenter postmarketing study*, Multiple Sclerosis International 2015, 763418
180. Utz K.S., Lee D.H., Lammer A. i in., *Cognitive functions over the course of 1 year in multiple sclerosis patients treated with disease modifying therapies*, Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2016, 9 (4): 269-280
181. Voldsgaard A., Koch-Henriksen N., Magyari M. i in., *Early safety and efficacy of fingolimod treatment in Denmark*, Acta Neurologica Scandinavica 2016
182. Warnke C., Dehmel T., Ramanujam R. i in., *Initial lymphocyte count and low BMI may affect fingolimod-induced lymphopenia*, Neurology 2014, 83 (23): 2153-2157
183. Warrender-Sparkes M., Spelman T., Izquierdo G. i in., *The effect of oral immunomodulatory therapy on treatment uptake and persistence in multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2016, 22 (4): 520-532
184. 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
185. Yamout B.I., Zeineddine M.M., Tamim H., Khoury S.J., *Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: The experience of an academic center in the Middle East*, Journal of Neuroimmunology 2015, 289: 93-97
186. Zarbin M.A., Jampol L.M., Jager R.D. i in., *Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis*, Ophthalmology 2013, 120 (7): 1432-9
187. Zhou H., Taber C., Arcona S., Li Y., *Difference-in-Differences Method in Comparative Effectiveness Research: Utility with Unbalanced Groups*, Applied Health Economics and Health Policy 2016, 14 (4): 419-429
188. Ziemssen T., Kern R., Cornelissen C., *The PANGAEA study design - a prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on fingolimod for the treatment of multiple sclerosis in daily practice*, BMC Neurology 2015, 15 (1): 93
189. Ziemssen T., Kern R., Cornelissen C., *Study design of PANGAEA 2.0, a non-interventional study on RRMS patients to be switched to fingolimod*, BMC Neurology 2016, 16 (1): 129
-

---

## RES RRMS

190. 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
191. 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
192. 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
193. Alping P., Frisell T., Novakova L. i in., *Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients*, *Annals of Neurology* 2016, 79 (6): 950-958
194. 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
195. Alsop J.C., Bergvall N., Cornelissen C. i in., *Confirmed Disability Improvement In Patients With Active Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod Versus Brace: A Matched Comparison of Treatments From The Pangaea And Pearl Registry Studies*, *Value Health* 2015, 18 (7): A750
196. 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
197. Barbin L., Rousseau C., Jousset N. i in., *Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab*, *Neurology* 2016, 86 (8): 771-778
198. 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
199. 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
200. Baroncini D., Ghezzi A., Annovazzi P.O. i in., *Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies*, Multiple Sclerosis 2016, 22 (10): 1315-1326
201. 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
202. 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
203. 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
204. 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
205. 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
206. 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
207. 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
-



- 
208. Braune S., Lang M., Bergmann A., *Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis*, Journal of Neurology 2016, 263 (2): 327-333
209. 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
210. 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
211. Capobianco M., di Sapio A., Malentacchi M. i in., *No impact of current therapeutic strategies on disease reactivation after natalizumab discontinuation: a comparative analysis of different approaches during the first year of natalizumab discontinuation*, Eur J Neurol. 2015, 22 (3): 585-7
212. 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
213. 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
214. Cofield S.S., Fox R.J., Tyry T. i in., *Disability Progression After Switching from Natalizumab to Fingolimod or Interferon Beta/Glatiramer Acetate Therapies: A NARCOMS Analysis*, Int J MS Care 2016, 18 (5): 230-238
215. 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
216. 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
217. Cohen J., Pradhan A., Gottschalk R. i in., *Ongoing safety and effectiveness: An interim analysis of long-term fingolimod treatment*, Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN 2016, Vancouver, BC Canada, Neurology, 86 (16 suppl 1)
-

- 
218. 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
219. Correia I., Batista S., Marques I.B. i in., *The effectiveness of fingolimod in a Portuguese real-world population*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2016, 6: 41-48
220. Datt J., Baldock L., Pull E., Webber B., *The management and outcomes of fingolimod first dose cardiac monitoring in UK patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, Mult Scler Relat Disord. 2016, 5: 40-6
221. 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
222. Disanto G., Benkert P., Lorscheider J. i in., *The Swiss Multiple Sclerosis Cohort-Study (SMSC): A prospective Swiss wide investigation of key phases in disease evolution and new treatment options*, PLoS ONE 2016, 11 (3)
223. El Ayoubi N.K., Ghassan S., Said M. i in., *Retinal measures correlate with cognitive and physical disability in early multiple sclerosis*, Journal of Neurology 2016, 1-9
224. Evangelopoulos M.E., Koutoulidis V., Andreadou E. i in., *Pulsed corticosteroid treatment in MS patients stabilizes disease activity following natalizumab withdrawal prior to switching to fingolimod*, Int J Neurosci. 2016, 126 (12): 1097-102
225. 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
226. 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
227. Fragoso Y.D., Adoni T., Alves-Leon S.V. i in., *Alternatives for reducing relapse rate when switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis*, Expert Review of Clinical Pharmacology 2016, 9 (4): 541-546
228. Fragoso Y.D., Alves-Leon S.V., Becker J. i in., *Safety of switching from natalizumab straight into fingolimod in a group of JCV-positive patients with multiple sclerosis*, Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2016, 74 (8): 650-652
229. Friedrich F.W., Eschenhagen T., *Fingolimod - A new immunomodulator*, Deutsche Medizinische Wochenschrift 2009, 134 (42): 2127-2131
-

- 
230. 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 Sclerosis ECTRIMS Meeting Boston, MA United States 2014, 20 (1 SUPPL. 1): 207
231. Frisell T., Forsberg L., Nordin N. i in., *Comparative analysis of first-year fingolimod and natalizumab drug discontinuation among Swedish patients with multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2016, 22 (1): 85-93
232. 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
233. Galán Sánchez-Seco V., Casanova-Peño I., Álvarez-Lafuente R. i in., *Fingolimod Use for the Treatment of Multiple Sclerosis in a Clinical Practice Setting in Madrid*, Clin Neuropharmacol. 2017, 40 (1): 29-33
234. 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
235. 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
236. 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
237. 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 Sclerosis ECTRIMS Meeting Boston, MA United States 2014, 20 (1 SUPPL. 1): 198
238. 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
-

- 
239. 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
240. 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
241. Hersh C.M., Hara-Cleaver C., Rudick R.A. i in., *Experience with fingolimod in clinical practice*, International Journal of Neuroscience 2014, 1-8
242. Hersh C.M., Hara-Cleaver C., Rudick R.A. i in., *Experience with fingolimod in clinical practice*, International Journal of Neuroscience 2015, 125 (9): 678-685
243. Hersh C.M., Love T.E., Cohn S. i in., *Comparative efficacy and discontinuation of dimethyl fumarate and fingolimod in clinical practice at 12-month follow-up*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2016, 10: 44-52
244. 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
245. 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
246. Hunter S.F., Agius M., Miller D.M. i in., *Impact of a switch to fingolimod on depressive symptoms in patients with relapsing multiple sclerosis: An analysis from the EPOC (Evaluate Patient Outcomes) trial*, Journal of the neurological sciences 2016, 365 (1): 190-8
247. Iaffaldano P., Lucisano G., Pozzilli C. i in., *Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis*, Brain 2015, 138 (11): 3275-3286
248. 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
249. Jain N., Bhatti M.T., *Fingolimod-associated macular edema: Incidence, detection, and management*, Neurology 2012, 78 (9): 672-680
250. 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
251. Juszczak M., Gierach P., Glabinski A. *Fingolimod in treatment of multiple sclerosis*, Aktualności Neurologiczne 2010, 10 (3): 145-151
-

- 
252. 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
253. 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
254. 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
255. Kappos L., O'Connor P., Radue E.W. i in., *Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial*, *Neurology* 2015, 84 (15): 1582-91
256. Kappos L., Radue E.W., Comi G. i in., *Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS*, *Neurology* 2015 85 (1): 29-39
257. Kappos L., Radue E.W., Chin P. i in., *Onset of clinical and MRI efficacy occurs early after fingolimod treatment initiation in relapsing multiple sclerosis*, *Journal of neurology* 2016, 263 (2): 354-360
258. 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
259. 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
260. La Gioia S., Seghezzi M., Barcella V. i in., *Erythroblastaemia in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016, 8: 141-144
261. Lanzillo R., Carotenuto A., Moccia M. i in., *A longitudinal real-life comparison study of natalizumab and fingolimod*, *Acta Neurol Scand.* 2016, 1-6
262. 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
263. Laroni A., Brogi D., Brescia Morra V. i in., *Safety and tolerability of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of an open-label clinical trial in Italy*, *Neurological Sciences* 2016, 1-7
-

- 
264. Longbrake E.E., Cross A.H., Salter A., *Efficacy and tolerability of oral versus injectable disease-modifying therapies for multiple sclerosis in clinical practice*, Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical 2016, 2, 1-10
265. Lo Re M., Capobianco M., Ragonese P. i in., *Natalizumab Discontinuation and Treatment Strategies in Patients with Multiple Sclerosis (MS): A Retrospective Study from Two Italian MS Centers*, Neurology and Therapy 2015, 4 (2): 147-157
266. Lublin F., Miller D.H., Freedman M.S. i in., *Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, The Lancet 2016, 387 (10023): 1075-1084
267. 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
268. Meng X., Chin P.S., Hashmonay R. i in., *Effect of switching from intramuscular interferon  $\beta$ -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
269. Montalban X., Comi G., O'Connor 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
270. Montalban X., Comi G., Antel J. i in., *Long-term results from a phase 2 extension study of fingolimod at high and approved dose in relapsing multiple sclerosis*, Journal of Neurology 2015, 262 (12): 2627-2634
271. Nixon R., Bergvall N., Tomic D. i in., *No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis*, Advances in Therapy 2014, 31 (11): 1134-1154
272. Nolan R., Gelfand J.M., Green A.J., *Fingolimod treatment in multiple sclerosis leads to increased macular volume*, Neurology 2013, 80 (2): 139-144
273. 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
274. 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
-

- 
275. Oommen V.V., Tauhid S., Healy B.C. i in., *The Effect of Fingolimod on Conversion of Acute Gadolinium-Enhancing Lesions to Chronic T1 Hypointensities in Multiple Sclerosis*, J Neuroimaging 2016, 26 (2): 184-7
276. Ordonez-Boschetti L., Rey R., Cruz A. i in., *Erratum to: Safety and Tolerability of Fingolimod in Latin American Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Open-Label FIRST LATAM Study*, Advances in Therapy 2015, 32 (7): 636
277. 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
278. Puz P., Lasek-Bal A., *Safety and efficacy of fingolimod and natalizumab in multiple sclerosis after the failure of first-line therapy: Single center experience based on the treatment of forty-four patients*, Medical Science Monitor 2016, 22: 4277-4282
279. Racca V., Di Rienzo M., Cavarretta R. i in., *Fingolimod effects on left ventricular function in multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis Journal 2016, 22 (2): 201-211
280. Rasenack M., Rychen J., Andelova M. i in., *Efficacy and Safety of Fingolimod in an Unselected Patient Population*, PLoS One 2016, 11 (1)
281. Reder A., Cohen J., Meier D.P. i in., *Long-term effect of fingolimod on disability: A categorical trend analysis over 8 years*, Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN 2016. Vancouver, BC Canada, Neurology, 86 (16 suppl 1)
282. 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
283. 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
284. 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
285. Sangalli F., Moiola 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
286. 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
-

- 
287. Simula S., Laitinen T., Laitinen T.M. i in., *Effect of fingolimod on cardiac autonomic regulation in patients with multiple sclerosis*, *Mult Scler.* 2016, 22 (8): 1080-5
288. Sormani M.P., De Stefano N., Francis G. i in., *Fingolimod effect on brain volume loss independently contributes to its effect on disability*, *Mult Scler.* 2015, 21 (7): 916-24
289. Teniente-Serra A., Hervas J.V., Quirant-Sanchez B. i in., *Baseline Differences in Minor Lymphocyte Subpopulations may Predict Response to Fingolimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients*, *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2016, 22 (7): 584-592
290. Ticha V., Kodym R., Pocikova Z., Kadlecova P., *Real-World Outcomes in Fingolimod-Treated Patients with Multiple Sclerosis in the Czech Republic: Results from the 12-Month GOLEMS Study*, *Clinical Drug Investigation* 2016, 1-12
291. 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
292. 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
293. Totaro R., Di Carmine C., Costantino G. i in., *Fingolimod treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: A prospective observational multicenter postmarketing study*, *Multiple Sclerosis International* 2015
294. Utz K.S., Lee D. H., Lammer A. i in., *Cognitive functions over the course of 1 year in multiple sclerosis patients treated with disease modifying therapies*, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2016, 9 (4): 269-280
295. Voldsgaard A., Koch-Henriksen N., Magyari M. i in., *Early safety and efficacy of fingolimod treatment in Denmark.*, *Acta Neurologica Scandinavica* 2017, 135 (1): 129-133
296. Vollmer T., Jeffery D., Goodin D. i in., *Long-term safety of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from phase 3 freedoms II extension study*, *Neurology* 2013, 80 (7), suppl P01.165
297. 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

298. Warrender-Sparkes M., Spelman T., Izquierdo G. i in., *The effect of oral immunomodulatory therapy on treatment uptake and persistence in multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2016, 22 (4): 520-532
299. Winges 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
300. Yamout B.I., Zeineddine M.M., Tamim H., Khoury S.J., *Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: The experience of an academic center in the Middle East*, Journal of Neuroimmunology 2015, 289: 93-97
301. Zhou H., Taber C., Arcona S., Li Y., *Difference-in-Differences Method in Comparative Effectiveness Research: Utility with Unbalanced Groups*, Applied Health Economics and Health Policy 2016, 14 (4): 419-429
302. Ziemssen T., Kern R., Cornelissen C., *The PANGAEA study design - a prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on fingolimod for the treatment of multiple sclerosis in daily practice*, BMC Neurology 2015, 15 (1)
303. Ziemssen T., Kern R., Cornelissen C., *Study design of PANGAEA 2.0, a non-interventional study on RRMS patients to be switched to fingolimod*, BMC Neurology 2016, 16 (1): 16-129

### **III etap**

#### **SOT RRMS**

304. Achiron A., Barak Y., Gail M. i in., *Cancer incidence in multiple sclerosis and effects of immunomodulatory treatments*, Breast cancer research and treatment 2005, 89 (3): 265-270
305. Annunziata P., Giorgio A., De Santi L. i in., *Absence of cerebrospinal fluid oligoclonal bands is associated with delayed disability progression in relapsing-remitting MS patients treated with interferon-beta*, Journal of the Neurological Sciences 2006, 244 (1-2): 97-102
306. Balak D.M., Hengstman G.J., Hajdarbegovic E. i in., *Prevalence of cutaneous adverse events associated with long-term disease-modifying therapy and their impact on health-*
-

- 
- related quality of life in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional study*, BMC Neurology 2013, 13:146
307. Barkhof F., Waesberghe J.H., Filippi M. i in., *Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group*, Neurology 1995, 45 (7): 1277-85
308. Baum K., O'Leary C., Ferrer F.C. i in., *Comparison of injection site pain and injection site reactions in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a or 1b*, Multiple Sclerosis 2007, 13 (9): 1153-1160
309. Beer K., Muller M., Hew-Winzeler A.M. i in., *The prevalence of injection-site reactions with disease-modifying therapies and their effect on adherence in patients with multiple sclerosis: an observational study*, BMC Neurology 2011, 11: 144
310. Bergamaschi R., Quaglini S., Tavazzi E. i in., *Immunomodulatory therapies delay disease progression in multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2016, 22 (13): 1732-1740
311. Bergvall N., Makin C., Lahoz R. i in., *Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study*, PLoS ONE 2014, 9 (2): e88472
312. Bermel R.A., Weinstock-Guttman B., Bourdette D. i in., *Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study*, Multiple sclerosis 2010, 16 (5): 588-96
313. Bermel R.A., You X., Foulds P. i in., *Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta*, Annals of Neurology 2013, 73 (1): 95-103
314. Boz C., Oger J., Gibbs E. i in., *Reduced effectiveness of long-term interferon-beta treatment on relapses in neutralizing antibody-positive multiple sclerosis patients: a Canadian multiple sclerosis clinic-based study*, Multiple Sclerosis 2007, 13 (9): 1127-37
315. Caraccio N., Dardano A., Manfredonia F. i in., *Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration*, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005, 90 (7): 4133-7
316. Chatzimanolis N., Kraus J., Bauer R. i in., *CD45RA + ICAM-3 + lymphocytes in interferon-beta1b-treated and -untreated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, Acta Neurologica Scandinavica 2004, 110 (6): 377-385
-

- 
317. Chouhfeh L., Kavak K.S., Teter B.E., Weinstock-Guttman B., *Disease modifying therapies use associated with comorbid autoimmune diseases in multiple sclerosis patients*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2015, 4 (3): 228-233
318. Cocco E., Marchi P., Floris G. i in., *Effect of dose and frequency of interferon beta-1a administration on clinical and magnetic resonance imaging parameters in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Functional neurology 2006, 21 (3): 145-9
319. Conway D.S., Miller D.M., O'Brien R.G., Cohen J.A., *Long term benefit of multiple sclerosis treatment: An investigation using a novel data collection technique*, Multiple Sclerosis 2012, 18 (11): 1617-1624
320. Correia I., Marques I. B., Sousa M. i in., *Predictors of first-line treatment persistence in a Portuguese cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis*, Journal of Clinical Neuroscience 2016, 33: 73-78
321. Daugherty K.K., Butler J.S., Mattingly M., Ryan M., *Factors leading patients to discontinue multiple sclerosis therapies*, Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA 2005, 45 (3): 371-375
322. Debouverie M., Moreau T., Lebrun C. i in., *A longitudinal observational study of a cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate*, European Journal of Neurology 2007, 14 (11): 1266-1274
323. Deen S., Bacchetti P., High A., Waubant E., *Predictors of the location of multiple sclerosis relapse*, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2008, 79 (10): 1190-1193
324. Devonshire V., Lapierre Y., Macdonell R. i in., *The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, European Journal of Neurology 2011, 18 (1): 69-77
325. Disanto G., Benkert P., Lorscheider J. i in., *The Swiss Multiple Sclerosis Cohort-Study (SMSC): A Prospective Swiss Wide Investigation of Key Phases in Disease Evolution and New Treatment Options*, PLoS ONE 2016, 11 (3): e0152347
326. Ebers G.C., Reder A.T., Traboulsee A. i in., *Long-term follow-up of the original interferon-beta1b trial in multiple sclerosis: Design and lessons from a 16-year observational study*, Clinical Therapeutics 2009, 31 (8): 1724-1736
327. Ebers G.C., Traboulsee A., Li D. i in., *Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial*, Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry 2010, 81 (8): 907-12
-

- 
328. Evans C., Tam J., Kingwell E. i in., *Long-term persistence with the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a retrospective database study*, *Clinical Therapeutics* 2012, 34 (2): 341-50
329. Fernandez O., Aguera J., Izquierdo G. i in., *Adherence to interferon beta-1b treatment in patients with multiple sclerosis in Spain*, *PLoS ONE* 2012, 7 (5): e35600
330. Fernandez-Fournier M., Tallon-Barranco A., Chamorro B. i in., *Differential glatiramer acetate treatment persistence in treatment-naive patients compared to patients previously treated with interferon*, *BMC Neurology* 2015, 15: 141
331. Fisher E., Rudick R.A., Simon J.H. i in., *Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS*, *Neurology* 2002, 59 (9): 1412-20
332. Fisher E., Rudick R.A., Cutter G. i in., *Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients*, *Multiple Sclerosis* 2000, 6 (6): 373-7
333. Ford C., Goodman A.D., Johnson K. i in., *Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate*, *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2010, 16 (3): 342-50
334. Fragoso Y.D., Alves-Leon S.V., Arruda W.O. i in., *Natalizumab adverse events are rare in patients with multiple sclerosis*, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2013, 71 (3): 137-41
335. Fraser C., Hadjimichael O., Vollmer T., *Predictors of adherence to Copaxone therapy in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis*, *The Journal of neuroscience nursing: journal of the American Association of Neuroscience Nurses* 2001, 33 (5): 231-239
336. Frisullo G., Calabrese M., Tortorella C. i in., *Thyroid autoimmunity and dysfunction in multiple sclerosis patients during long-term treatment with interferon beta or glatiramer acetate: An Italian multicenter study*, *Multiple Sclerosis* 2014, 20 (9): 1265-1268
337. Fromont A., Debouverie M., Le Teuff G. i in., *Clinical parameters to predict response to interferon in relapsing multiple sclerosis*, *Neuroepidemiology* 2008, 31 (3): 150-156
338. Ge Y., Grossman R.I., Udupa J.K. i in., *Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: Quantitative MR assessment*, *Neurology* 2000, 54 (4): 813-7
339. Gneiss C., Tripp P., Ehling R. i in., *Interferon-beta antibodies have a higher affinity in patients with neutralizing antibodies compared to patients with non-neutralizing antibodies*, *Journal of Neuroimmunology* 2006, 174 (1-2): 174-179
-

- 
340. Gold R., Giovannoni G., Phillips J.T. i in., *Efficacy and safety of delayed-release dimethyl fumarate in patients newly diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)*, Multiple Sclerosis Journal 2015, 21 (1): 57-66
341. Goodin D.S., Ebers G.C., Cutter G. i in., *Cause of death in MS: Long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b study*, BMJ Open 2012, 2 (6): numer artykułu e001972
342. Goodin D.S., Traboulsee A., Knappertz V. i in., *Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon beta-1b trial in multiple sclerosis*, Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2012, 83 (3): 282-7
343. Hadjimichael O., Vollmer T., Oleen-Burkey M., North American Research Committee on Multiple Sclerosis, *Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey*, Health & Quality of Life Outcomes 2008, 6: 100
344. Halpern R., Agarwal S., Borton L. i in., *Adherence and persistence among multiple sclerosis patients after one immunomodulatory therapy failure: retrospective claims analysis*, Advances in Therapy 2011, 28 (9): 761-75
345. Healy B.C., Glanz B.I., Stankiewicz J. i in., *A method for evaluating treatment switching criteria in multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2010, 16 (12): 1483-1489
346. Herndon R.M., Rudick R.A., Munschauer F.E. 3rd i in., *Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex treatment in patients with multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2005, 11 (4): 409-19
347. Horakova D., Kalincik T., Dolezal O. i in., *Early predictors of non-response to interferon in multiple sclerosis*, Acta Neurologica Scandinavica 2012, 126 (6): 390-397
348. Hupperts R., Ghazi-Visser L., Martins Silva A. i in., *The STAR Study: a real-world, international, observational study of the safety and tolerability of, and adherence to, serum-free subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis*, Clinical Therapeutics 2014, 36 (12): 1946-57
349. Johnson K.P., *Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group*, Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2000, 6 (4): 255-66
350. Johnson K.P., Brooks B., Ford C. i in., *Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data*, Acta neurologica Scandinavica 2005, 111 (1): 42-7
-

- 
351. Jongen P.J., Sindic C., Sanders E. i in., *Adverse events of interferon beta-1a: a prospective multi-centre international ICH-GCP-based CRO-supported external validation study in daily practice*, PLoS ONE [Electronic Resource] 2011, 6 (10): e26568
352. Kalincik T., Jokubaitis V., Izquierdo G. i in., *Comparative effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta formulations in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2015, 21 (9): 1159-71
353. Kappos L., Kuhle J., Multanen J. i in., *Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15*, Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2015, 86 (11): 1202-7
354. Kappos L., Traboulsee A., Constantinescu C. i in., *Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS*, Neurology 2006, 67 (6): 944-953
355. Khan O.A., Dhib-Jalbut S.S., *Neutralizing antibodies to interferon beta-1a and interferon beta-1b in MS patients are cross-reactive*, Neurology 1998, 51 (6): 1698-702
356. Kinkel R.P., Kollman C., O'Connor P. i in., *IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event*, Neurology 2006, 66 (5): 678-84
357. Korczyn A.D., Nisipeanu P., *Safety profile of copolymer 1: Analysis of cumulative experience in the United States and Israel*, Journal of Neurology, Supplement 1996, 243 (1): S23-S26
358. Kreisler A., De Seze J., Stojkovic T. i in., *Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction*, Acta Neurologica Scandinavica 2003, 107 (2): 154-157
359. Kułakowska A., Bartosik-Psujek H., Hozejowski R. i in., *Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – A multicentre pilot study*, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010, 44 (5): 443-452
360. Kułakowska A., Drozdowski W., *Does interferon beta therapy affect survival of multiple sclerosis patients?*, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2014, 48 (6): 436-441
361. Lage M.J., Castelli-Haley J., Oleen-Burkey M.A., *Effect of immunomodulatory therapy and other factors on employment loss time in multiple sclerosis*, Work 2006, 27 (2): 143-51
362. Lewis M.S., McMillan G.P., Hutter M. i in., *Does interferon beta-1a impact pure-tone hearing sensitivity among individuals with multiple sclerosis?*, Journal of Neuroscience Nursing 2014, 46 (6): 351-60
363. Li D.K.B., Paty D.W., PRISMS Study Group, *Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in relapsing- remitting multiple sclerosis*, Annals of neurology 1999, 46 (2): 197-206
-

- 
364. Limmroth V., Malessa R., Zettl U.K. i in., *Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Journal of Neurology* 2007, 254 (1): 67-77
365. Longbrake E.E., Naismith R.T., Parks B.J. i in., *Dimethyl fumarate-associated lymphopenia: Risk factors and clinical significance*, *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* 2015, 1: 1-8
366. MacManus D.G., Miller D.H., Kappos L. i in., *BG-12 reduces evolution of new enhancing lesions to T1-hypointense lesions in patients with multiple sclerosis*, *Journal of neurology* 2011, 258 (3): 449-56
367. Malucchi S., Sala A., Gilli F. i in., *Neutralizing antibodies reduce the efficacy of betaIFN during treatment of multiple sclerosis*, *Neurology* 2004, 62 (11): 2031-7
368. Marrie R.A., Fisher E., Miller D.M. i in., *Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis*, *Journal of the Neurological Sciences* 2005, 228 (2): 161-6
369. Maurer M., Dachsel R., Domke S. i in., *Health care situation of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy: a retrospective survey of more than 9000 German patients with MS*, *European Journal of Neurology* 2011, 18 (8): 1036-45
370. Meca-Lallana J.E., Balseiro J.J., Lacruz F. i in., *Spasticity improvement in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis switching from interferon-beta to glatiramer acetate: the Escala Study*, *Journal of the Neurological Sciences* 2012, 315 (1-2): 123-8
371. Mesaros S., Stojavljevic N., Dujmovic-Bauroski I. i in., *Long-term adherence to interferon-beta treatment in a cohort of RRMS patients in Belgrade, Serbia*, *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2012, 114 (8): 1145-1148
372. Metz L.M., Patten S.B., Archibald C.J. i in., *The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue*, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2004, 75 (7): 1045-1047
373. Milanese C., Beghi E., Giordano L. i in., *A post-marketing study on immunomodulating treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis in Lombardia: preliminary results*, *Neurological Sciences* 2005, 26 Suppl 4: S171-3
374. Miller A., Spada V., Beerkircher D., Kreitman R.R., *Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2008, 14 (4): 494-9
375. Miller D.M., Weinstock-Guttman B., Bourdette D. i in., *Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical*
-

- 
- parameters: results from a trial of intramuscular interferon {beta}-1a*, Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2011, 17 (6): 734-42
376. Miller D.M., Rudick R.A., Baier M. i in., *Factors that predict health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2003, 9 (1): 1-5
377. Minagara A., Murray T.J., *Efficacy and tolerability of intramuscular interferon beta-1a compared with subcutaneous interferon beta-1a in relapsing MS: results from PROOF*, Current Medical Research & Opinion 2008, 24 (4): 1049-55
378. Mohr D.C., Likosky W., Dwyer P. i in., *Course of depression during the initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis*, Archives of Neurology 1999, 56 (10): 1263-5
379. Moreau T., *Link of the mechanisms of action of glatiramer acetate to its long-term clinical data*, Journal of the Neurological Sciences 2009, 277 (SUPPL. 1) S12-S15
380. O'Rourke K., Walsh C., Antonelli G., Hutchinson M., *Predicting beta-interferon failure in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2007, 13 (3): 336-342
381. Palace J., Duddy M., Bregenzer T. i in., *Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: A clinical cohort study with natural history komparator*, The Lancet Neurology 2015, 14 (5): 497-505
382. Patti F., Amato M.P., Bastianello S. i in., *Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2010, 16 (1): 68-77
383. Patti F., Morra V.B., Amato M.P. i in., *Subcutaneous Interferon beta-1a May Protect against Cognitive Impairment in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: 5-Year Follow-up of the COGIMUS Study*, PLoS ONE 2013, 8 (8): e74111
384. Patti F., Amato M.P., Trojano M. i in., *Longitudinal changes in social functioning in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: results from the COGIMUS (COGNitive Impairment in MULTiple Sclerosis) study (II)*, Quality of Life Research 2012, 21 (7): 1111-21
385. Patti F., Pappalardo A., Florio C. i in., *Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study*, Acta Neurologica Scandinavica 2006, 113 (4): 241-7
-



- 
386. Patti F., Pappalardo A., Montanari E. i in., *Interferon-beta-1a treatment has a positive effect on quality of life of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a longitudinal study*, Journal of the Neurological Sciences 2014, 337 (1-2): 180-5
387. Pawate S., Wang L., Song Y., Sriram S., *Analysis of T2 intensity by magnetic resonance imaging of deep gray matter nuclei in multiple sclerosis patients: effect of immunomodulatory therapies*, Journal of Neuroimaging 2012, 22 (2): 137-44
388. Pellegrini P., Totaro R., Contasta I. i in., *IFNbeta-1a treatment and reestablishment of Th1 regulation in MS patients: dose effects*, Clinical Neuropharmacology 2004, 27 (6): 258-69
389. Peng Y.F., Cao W.Y., Zhang Q. i in., *Assessment of the Relationship Between Red Cell Distribution Width and Multiple Sclerosis*, Medicine 2015, 94 (29): e1182
390. Petkau A.J., White R.A., Ebers G.C. i in., *Longitudinal analyses of the effects of neutralizing antibodies on interferon beta-1b in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2004, 10 (2): 126-138
391. Phillips J.T., Fox E., Grainger W. i in., *An open-label, multicenter study to evaluate the safe and effective use of the single-use autoinjector with an Avonex prefilled syringe in multiple sclerosis subjects*, BMC Neurology 2011, 11: 126
392. Phillips J.T., Rice G., Frohman E. i in., *A multicenter, open-label, phase II study of the immunogenicity and safety of a new prefilled syringe (liquid) formulation of Avonex in patients with multiple sclerosis*, Clinical Therapeutics 2004, 26 (4): 511-21
393. Portaccio E., Zipoli V., Siracusa G. i in., *Response to interferon-beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparison of different clinical criteria*, Multiple Sclerosis 2006, 12 (3): 281-6
394. Portaccio E., Zipoli V., Siracusa G. i in., *Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis*, European Neurology 2008, 59 (3-4): 131-5
395. Reder A.T., Ebers G.C., Traboulsee A. i in., *Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS*, Neurology 2010, 74 (23): 1877-85
396. Reynolds M.W., Stephen R., Seaman C., Rajagopalan K., *Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis*, Current Medical Research and Opinion 2010, 26 (3): 663-674
397. Rice G.P., Oger J., Duquette P. i in., *Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis*, Canadian Journal of Neurological Sciences 1999, 26 (4): 276-282
-

- 
398. Rovaris M., Comi G., Rocca M.A. i in., *Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial*, Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2007, 13 (4): 502-8
399. Rudick R.A., Lee J-C., Cutter G.R. i in., *Disability progression in a clinical trial of relapsing-remitting multiple sclerosis: eight-year follow-up*, Archives of neurology 2010, 67 (11): 1329-35
400. Rudick R.A., Cutter G.R., Baier M. i in., *Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients*, Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2005, 11 (6): 626-34
401. Sandberg-Wollheim M., Kornmann G., Bischof D. i in., *The risk of malignancy is not increased in patients with multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a: Analysis of data from clinical trial and post-marketing surveillance settings*, Multiple Sclerosis Journal 2011, 17 (4): 431-440
402. Schwid S.R., Goodman A.D., Weinstein A. i in., *Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial*, Journal of the neurological sciences 2007, 255 (1-2): 57-63
403. Scott T.F., Laforet G., You X., *Aggressive relapsing multiple sclerosis characterized by rapid disability progression*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2013, 2 (4): (pp 370-376), 2013
404. Selby M.J., Ling N., Williams J.M., Dawson A., *Interferon beta 1-b in verbal memory functioning of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, Perceptual and motor skills 1998, 86 (3 Pt 1): 1099-1106
405. Siger-Zajdel M., Lewanska M., Zaleski K. i in., *Open trial of the effectiveness of interferon beta 1a (Avonex) in the treatment of multiple sclerosis in Poland: MRI results*, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2003, 37 (6): 1185-97
406. Simon J.H., Jacobs L.D., Campion M.K. i in., *A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)*, Neurology 1999, 53 (1): 139-48
407. Smith M.Y., Sabido-Espin M., Trochanov A. i in., *Postmarketing Safety Profile of Subcutaneous Interferon Beta-1a Given 3 Times Weekly: A Retrospective Administrative Claims Analysis*, Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy 2015, 21 (8): 650-60
-

- 
408. Sominanda A., Rot U., Suoniemi M. i in., *Interferon beta preparations for the treatment of multiple sclerosis patients differ in neutralizing antibody seroprevalence and immunogenicity*, Multiple Sclerosis 2007, 13 (2): 208-14
409. Sorensen P.S., Koch-Henriksen N., Ravnborg M. i in., *Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in Denmark: A prospective nationwide survey*, Multiple Sclerosis 2006, 12 (3): 253-264
410. Sorensen P.S., Koch-Henriksen N., Ross C. i in., *Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy*, Neurology 2005, 65 (1): 33-39
411. Sormani M.P., Bruzzi P., Comi G., Filippi M., *The distribution of the magnetic resonance imaging response to glatiramer acetate in multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2005, 11 (4): 447-449
412. Steinberg SC., Faris R.J., Chang C.F., i in., *Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study*, Clinical Drug Investigation 2010, 30 (2): 89-100
413. Syed M., Rog D., Parkes L., Shepherd G.L., *Patient expectations and experiences of multiple sclerosis interferon beta-1a treatment: A longitudinal, observational study in routine UK clinical practice*, Patient Preference and Adherence 2014, 8:247-255
414. Tarrants M., Oleen-Burkey M., Castelli-Haley J., Lage M.J., *The impact of comorbid depression on adherence to therapy for multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis International 2011, artykuł numer 271321
415. Tremlett H.L., Oger J., *Ten years of adverse drug reaction reports for the multiple sclerosis immunomodulatory therapies: A Canadian perspective*, Multiple Sclerosis 2008, 14 (1): 94-105
416. Trojano M., Paolicelli D., Zimatore G.B. i in., *The IFNbeta treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy*, Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology 2005, 26 (Suppl 4): S179-182
417. Trojano M., Pellegrini F., Fuiani A. i in., *New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis*, Annals of Neurology 2007, 61 (4): 300-306
418. Trojano M., Pellegrini F., Paolicelli D. i in., *Post-marketing of disease modifying drugs in multiple sclerosis: An exploratory analysis of gender effect in interferon beta treatment*, Journal of the Neurological Sciences 2009, 286 (1-2): 109-113
419. Trojano M., Pellegrini F., Paolicelli D. i in., *Real-life impact of early interferonbeta therapy in relapsing multiple sclerosis*, Annals of Neurology 2009, 66 (4): 513-520
-

- 
420. Trojano M., Russo P., Fuiani A. i in., *The Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN): The risk of worsening according to IFNbeta exposure in multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2006, 12 (5): 578-585
421. Tsai C.P., Lee C.T.C., *Impact of disease-modifying therapies on the survival of patients with multiple sclerosis in Taiwan, 1997-2008*, Clinical Drug Investigation 2013, 33 (9): 647-652
422. Uitdehaag B., Constantinescu C., Cornelisse P. i in., *Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Exploratory analyses from the PRISMS long-term follow-up study*, Therapeutic advances in neurological disorders 2011, 4 (1): 3-14
423. Vermersch P., Czlonkowska A., Grimaldi L.M. i in., *Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial*, Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2014, 20 (6): 705-16
424. Vermersch P., de Seze J., Stojkovic T., Hautecoeur P., *Interferon beta1a (Avonex) treatment in multiple sclerosis: similarity of effect on progression of disability in patients with mild and moderate disability*, Journal of Neurology 2001, 249 (2): 184-7
425. Visser L.H., Van Der Zande A., *Reasons patients give to use or not to use immunomodulating agents for multiple sclerosis*, European Journal of Neurology 2011, 18 (11): 1343-1349
426. Weder C., Baltariu G.M., Wyler K.A. i in., *Clinical and immune responses correlate in glatiramer acetate therapy of multiple sclerosis*, European Journal of Neurology 2005, 12 (11): 869-878
427. Wolinsky J.S., *Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained*, Neurology 2002, 59 (8): 1284-6
428. Wolinsky J.S., Narayana P.A., Johnson K.P. i in., *United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center*, Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2001, 7 (1): 33-41
429. Wong J., Gomes T., Mamdani M. i in., *Adherence to multiple sclerosis disease-modifying therapies in Ontario is low*, Canadian Journal of Neurological Sciences 2011, 38 (3): 429-33
430. Zhao G.J., Koopmans R.A., Li D.K.B. i in., *Effect of interferon beta-1b in MS: Assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI*, Neurology 2000, 54 (1): 200-6
-

- 
431. Zhornitsky S., Greenfield J., Koch M.W. i in., *Long-term persistence with injectable therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-year observational cohort study*, PLoS ONE 2015, 10 (4): e0123824
432. Zivadinov R., Bergsland N., Dolezal O. i in., *Evolution of cortical and thalamus atrophy and disability progression in early relapsing-remitting MS during 5 years*, AJNR. American journal of neuroradiology 2013, 34 (10): 1931-9

### RES RRMS

433. Arnold D.L., Gold R., Kappos L. i in., *Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the Phase 3 DEFINE study*, Journal of neurology 2014, 261 (9): 1794-802
434. Arnold D.L., Gold R., Kappos L. i in., *Magnetization transfer ratio in the delayed-release dimethyl fumarate DEFINE study*, Journal of neurology 2014, 261 (12): 2429-37
435. Arnold D.L., Calabresi P. A., Kieseier B. C. i in., *Effect of peginterferon beta-1a on MRI measures and achieving no evidence of disease activity: results from a randomized controlled trial in relapsing-remitting multiple sclerosis*, BMC Neurology 2014, 14:240
436. 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
437. Barbero P., Bergui M., Versino E. i in., *Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab.*, Multiple Sclerosis 2006, 12 (1): 72-6
438. Barkhof F., Rocca M., Francis G. i in., *Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a*, Annals of neurology 2003, 53 (6): 718-24
439. Barkhof F., Polman C.H., Radue E.W. i in., *Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: Integrated 2-year results*, Archives of Neurology 2007, 64 (9): 1292-1298
440. Bar-Or A., Gold R., Kappos L. i in., *Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study*, Journal of neurology 2013, 260 (9): 2297-305
441. Beck R.W., Chandler D.L., Cole S.R. i in., *Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses*, Annals of Neurology 2002, 51 (4): 481-90
-

- 
442. Calabrese M., Bernardi V., Atzori M. i in., *Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Multiple sclerosis* 2012, 18 (4): 418-24
443. Calabresi P.A., Kieseier B.C., Arnold D.L. i in., *Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study*, *The Lancet Neurology* 2014, 13 (7): 657-65
444. Clanet M., Radue E.W., Kappos L. i in., *A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS*, *Neurology* 2012, 59 (10): 1507-17
445. Cohen H., Belova A., Selmaj K. i in., *Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial*, *JAMA neurology* 2015, 72 (12): 1433-41
446. Coles A.J., Fox E., Vladic A. i in., *Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial*, *Neurology* 2012, 78 (14): 1069-78
447. Comi G., Filippi M., Wolinsky J.S. i in., *European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group*, *Annals of neurology* 2001, 49 (3): 290-7
448. Cree B.A., Al-Sabbagh A., Bennett R., Goodin D., *Response to interferon beta-1a treatment in African American multiple sclerosis patients*, *Archives of Neurology* 2005, 62 (11): 1681-3
449. Dalton C.M., Miskiel K.A., Barker G.J. i in., *Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis*, *Journal of neurology* 2004, 251 (4): 407-13
450. De Stefano N., Sormani M.P., Stubinski B. i in., *Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Further outcomes from the IMPROVE study*, *Journal of the Neurological Sciences* 2012, 312 (1-2): 97-101
451. De Stefano N., Curtin F., Stubinski B. i in., *Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis* 2010, 16 (7): 888-92
452. Duquette P., Girard M., Despault L. i in., *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group*, *Neurology* 1993, 43 (4): 655-61
-

- 
453. Durelli L., Verdun E., Barbero P. i in., *Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)*, *Lancet* 2002, 359 (9316): 1453-60
454. Ebers G.C., Rice G., Lesaux J. i in., *Randomised double blind placebo controlled study of interferon beta 1a in relapsing/remitting multiple sclerosis*, *Lancet* 1998, 352 (11): 1498-504
455. Etemadifar M., Janghorbani M., Shaygannejad V., *Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Acta neurologica Scandinavica* 2006, 113 (5): 283-7
456. Filippi M., Wolinsky S., Comi G., CORAL Study Group, *Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study*, *The Lancet. Neurology* 2006, 5 (3): 213-20
457. Filippi M., Rovaris M., Rocca M.A. i in., *Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes"*, *Neurology* 2001, 57 (4): 731-3
458. Flechter S., Vardi J., Pollak L., Rabey J.M., *Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: An open-label 2-year follow-up*, *Journal of the Neurological Sciences* 2002, 197 (1-2): 51-55
459. Francis G.S., Rice G.P., Alsop J.C., *Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS*, *Neurology* 2005, 65 (1): 48-55
460. Freedman M.S., De Stefano N., Barkhof F. i in. *Patient subgroup analyses of the treatment effect of subcutaneous interferon beta-1a on development of multiple sclerosis in the randomized controlled REFLEX study*, *Journal of Neurology* 2014, 261 (3): 490-499
461. Freedman M.S., OWIMS Group, *Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: The OWIMS study*, *Neurology* 1999, 53 (4): 679-86
462. Freedman M.S., Francis G.S., Sanders E.A. i in., *Randomized study of once-weekly interferon beta-1a therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study*, *Multiple Sclerosis* 2005, 11 (1): 41-5
463. Gasperini C., Pozzilli C., Bastianello S. i in., *Interferon-beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect on hypointense lesion volume on T1 weighted images*, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1999, 67 (5): 579-84
464. Giovannoni G., Gold R., Fox R. J. i in., *Relapses Requiring Intravenous Steroid Use and Multiple-Sclerosis-related Hospitalizations: Integrated Analysis of the Delayed-release Dimethyl Fumarate Phase III Studies*, *Clinical Therapeutics* 2015, 37 (11): 2543-2551
-

- 
465. CHAMPS Study Group, *Baseline MRI characteristics of patients at high risk for multiple sclerosis: results from the CHAMPS trial. Controlled High-Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study*, Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2002, 8 (4): 330-8
466. Fox R. J., Miller D. H., Phillips J. T. i in., *Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis*, The new england journal of medicine 2012; 367: 1087-97
467. Gold R., Kappos L., Arnold D.L. i in., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis*, The New England journal of medicine 2012, 367 (12): 1098-107
468. Gold R., Rieckmann P., Chang P. i in., *The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study*, European Journal of Neurology 2005, 12 (8): 649-56
469. Graber J., Zhan M., Ford D. i in., *Interferon-beta-1a induces increases in vascular cell adhesion molecule: implications for its mode of action in multiple sclerosis*, Journal of Neuroimmunology 2005, 161 (1-2): 169-76
470. 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, 8 (3): 254-60
471. Hutchinson M., Fox R. J., Miller D. H. i in., *Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study*, Journal of neurology 2013, 260 (9): 2286-96
472. Jacobs L., Rudick R., Simon J., *Extended observations on MS patients treated with IM interferon-beta1a (Avonex(TM)): Implications for modern MS trials and therapeutics: Presented in part at Pathogenic and Regulatory Cells in Demyelinating Diseases, Rome, Italy, September 12-15, 1999*, Journal of Neuroimmunology 2000, 107 (2): 167-173
473. Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A., i in., *A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-remitting multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG)*, Multiple Sclerosis 1995, 1 (2): 118-35
474. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. i in., *Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability*, Neurology 1998, 50 (3): 701-8
-



- 
475. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. i in., *Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial*. *The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group*, *Neurology* 1995, 45 (7): 1268-76
476. Kappos L., Gold R., Miller D.H. i in., *Effect of BG-12 on contrast-enhanced lesions in patients with relapsing--remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study*, *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2012, 18 (3): 314-21
477. Kappos L., Gold R., Miller D.H. i in., *Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study*, *Lancet (London, England)* 2008, 372 (9648): 1463-72
478. Kappos L., Gold R., Arnold D.L. i in., *Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study*, *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2014, 20 (2): 243-52
479. Kappos L., Gold R., Miller D.H. i in., *Effect of BG-12 on contrast-enhanced lesions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Subgroup analyses from the phase 2b study*, *Multiple Sclerosis Journal* 2012, 18 (3): 314-321
480. Kappos L., Clanet M., Sandberg-Wollheim M. i in., *Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study*, *Neurology* 2005, 65 (1): 40-7
481. Kaufman M., Cree B., De Seze J. i in., *Radiologic MS disease activity during natalizumab treatment interruption: findings from RESTORE*, *Journal of neurology* 2015, 262 (2): 326-36
482. Khan O., Rieckmann P., Boyko A. i in., *Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Annals of neurology* 2013, 73 (6): 705-13
483. Khan O.A., Tselis A.C., Kamholz J.A., i in., *A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing--remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy*, *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2001, 7 (6): 349-53
484. Kieseier B.C., Arnold D.L., Balcer L.J. i in., *Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE*, *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2015, 21 (8): 1025-35
485. Kita M., Fox R., Phillips T. i in., *Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the*
-

- 
- CONFIRM study*, Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2014, 20 (2): 253-7
486. Koch-Henriksen N., Sorensen P.S., *The Danish National Project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2000, 6 (3): 172-175
487. Koch-Henriksen N., Sorensen P.S., Christensen T. i in., *A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Neurology 2006, 66 (7): 1056-60
488. Liu C., Blumhardt L.D., *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a categorical disability trend analysis*, Multiple Sclerosis 2002, 8 (1): 10-4
489. Lublin F.D., Cutter G., Giovannoni G. i in., *Natalizumab reduces relapse clinical severity and improves relapse recovery in MS*, Multiple sclerosis and related disorders 2014, 3 (6): 705-11
490. Lublin F.D., Cofield S.S., Cutter G.R. i in., *Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis*, Annals of neurology 2013, 73 (3): 327-40
491. Mazdeh M., Afzali S., Jaafari M.R., *The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: a comparative study*, Acta medica Iranica 2010, 48 (2): 83-8
492. Mikol D.D., Barkhof F., Chang P. i in., *Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial*, Lancet Neurology 2008, 7 (10): 903-14
493. Miller D.H., Fox R.J., Hutchinson M. i in., *Effects of delayed-release dimethyl fumarate on MRI measures in the phase 3 CONFIRM study*, Neurology 2015, 84 (11): 1145-5
494. Miller D.H., Khan O., Sheremata W. i in., *A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*, The New England journal of medicine 2003, 348 (1): 15-23
495. Miller D.H., Soon D., Fernando K.T. i in., *MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS*, Neurology 2007, 68 (17): 1390-401
496. Mokhber N., Azarpazhooh A., Orouji E. i in., *Therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on quality of life in multiple sclerosis*, Psychiatry & Clinical Neurosciences 2015, 69 (10): 649-57
497. Mokhber N., Azarpazhooh A., Orouji E. i in., *Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with different types of interferon beta: a randomized clinical trial*, Journal of the Neurological Sciences 2014, 342 (1-2): 16-20
-

- 
498. Newsome S.D., Guo S., Altincatal A. i in., *Impact of peginterferon beta-1a and disease factors on quality of life in multiple sclerosis*, *Multiple sclerosis and related disorders* 2015, 4 (4): 350-7
499. Newsome S.D., Kieseier B.C., Arnold D.L., i in., *Subgroup and sensitivity analyses of annualized relapse rate over 2 years in the ADVANCE trial of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Journal of neurology* 2016, 263 (9): 1778-87
500. O'Connor P., Miller D., Riester K. i in., *Relapse rates and enhancing lesions in a phase II trial of natalizumab in multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis* 2005, 11 (5): 568-72
501. O'Connor P.W., Goodman A., Willmer-Hulme A.J. i in., *Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects*, *Neurology* 2004, 62 (11): 2038-43
502. Oger J., Francis G., Chang P., *Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: the PRISMS study*, *Journal of the neurological sciences* 2005, 237 (1-2): 45-52
503. Panitch H., Goodin D., Francis G., i in., *Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial*, *Journal of the neurological sciences* 2005, 239 (1): 67-74
504. Panitch H., Goodin D.S., Francis G. i in., *Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial*, *Neurology* 2002, 59 (10): 1496-506
505. Patten S.B., Metz L.M., *Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial*, *Multiple Sclerosis* 2001, 7 (4): 243-8
506. Paty D.W., Li D.K.B., UBC MS/MRI Study Group, *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group*, *Neurology* 1993, 43 (4): 662-7
507. Phillips J.T., Giovannoni G., Lublin F. 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 (Houndmills, Basingstoke, England)* 2011, 17 (8): 970-9
-

- 
508. Polman C.H., O'Connor P., Havrdova E. i in., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*, *The New England journal of medicine* 2006, 354 (9): 899-910
509. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, *PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS.[Erratum appears in Neurology 2001 Sep 25;57(6):1146]*, *Neurology* 2001, 56 (12): 1628-36
510. Rice G., Lesaux J., Oger J. i in., *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis*, *Lancet* 1998, 352 (9139): 1498-1504
511. Rinaldi F., Perini P., Atzori M. i in., *Disease-modifying drugs reduce cortical lesion accumulation and atrophy progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from a 48-month extension study*, *Multiple Sclerosis International* 2015, 20 (1 SUPPL. 1): 44
512. Rovaris M., Comi G., Rocca M. i in., *Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications*, *Brain : a journal of neurology* 2001, 124 Pt 9: 1803-12
513. Rovaris M., Comi G., Ladkani D. i in., *Short-term correlations between clinical and MR imaging findings in relapsing-remitting multiple sclerosis*, *AJNR. American journal of neuroradiology* 2003, 24 (1): 75-81
514. Rudick R.A., Cookfair D.L., Simonian N.A. i in., *Cerebrospinal fluid abnormalities in a phase III trial of Avonex (IFNbeta-1a) for relapsing multiple sclerosis*, *Journal of Neuroimmunology* 1999, 93 (1-2): 8-14
515. Rudick R.A., Cutter G., Baier M. i in., *Use of the multiple sclerosis functional composite to predict disability in relapsing MS*, *Neurology* 2001, 56 (10): 1324-1330
516. Rudick R.A., Fisher E., Lee J.C. i in., *Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS*, *Neurology* 1999, 53 (8): 1698-1704
517. Rudick R.A., Goodkin D.E., Jacobs L.D. i in., *Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis*, *Neurology* 2001, 57 (12 SUPPL. 5): S25-S30
518. Rudick R.A., Kappos L., Kinkel R. i in., *Gender effects on intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 1406 patients*, *Multiple Sclerosis* 2011, 17 (3): 353-60
519. Rudick R.A., Lee J.C., Simon J. i in., *Defining interferon beta response status in multiple sclerosis patients*, *Annals of Neurology* 2004, 56 (4): 548-55
-

- 
520. Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A. i in., *Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis*, New England Journal of Medicine 2006, 354 (9): 911-23
521. Saida T., Kira J.I., Kishida S. i in., *Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2017, 11:25-31
522. Sandberg-Wollheim M., Bever C., Carter J. i in., *Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE study*, Journal of neurology 2005, 252 (1): 8-13
523. Schwartz C.E., Coulthard-Morris L., Cole B., Vollmer T., *The quality-of-life effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis: An extended Q-TWiST analysis*, Archives of Neurology 1997, 54 (12): 1475-1480
524. Schwid S.R., Panitch H.S., *Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis*, Clinical therapeutics 2007, 29 (9): 2031-48
525. Schwid S.R., Thorpe J., Sharief M. i in., *Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study*, Archives of neurology 2005, 62 (5): 785-9
526. Seddighzadeh A., Hung S., Selmaj K. i in., *Single-use autoinjector for peginterferon-beta1a treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Safety, tolerability and patient evaluation data from the Phase IIIb ATAIN study*, Expert Opinion on Drug Delivery 2014, 11 (11): 1713-1720
527. Sheremata W.A., Vollmer T.L., Stone L.A. i in., *A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS*, Neurology YR 1999, 52 (5): 1072-4
528. Sibley W.A., The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, *Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial*, Neurology 1995, 45 (7): 1277-1285
529. Sibley W.A., *Clinical efficacy of interferon beta-1b in multiple sclerosis: The US/Canadian multicenter trial evidence*, Clinical immunotherapeutics 1996, 5 Suppl 1 (3): 41-6
530. Simon J.H., Lull J., Jacobs L.D. i in., *A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a*, Neurology 2000, 55 (1): 185-92
-

- 
531. Soilu-Hanninen M., Koskinen J.O., Laaksonen M. i in., *High sensitivity measurement of CRP and disease progression in multiple sclerosis*, *Neurology* 2005, 65 (1): 153-5
532. Soon D., Altman D., Fernando K. 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
533. Traboulsee A., Al-Sabbagh A., Bennett R. i in., *Reduction in magnetic resonance imaging T2 burden of disease in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 48-week data from the EVIDENCE (EVIDence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy) study*, *BMC neurology* 2008, 8 (9): 11
534. Tubridy N., Behan P.O., Capildeo R. i in., *The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group*, *Neurology* 1999, 53 (3): 466-72
535. Vidal-Jordana A., Sastre-Garriga J., Perez-Miralles F. i in., *Early brain pseudoatrophy while on natalizumab therapy is due to white matter volume changes*, *Multiple Sclerosis* 2013, 19 (9): 1175-81
536. Weinstein A., Schwid S., Schiffer R. i in., *Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer*, *Archives of neurology* 1999, 56 (3): 319-24
537. Wolinsky J.S., Borresen T.E., Dietrich D. i in., *GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2015, 4 (4): 370-376
538. Zecca C., Riccitelli G.C., Calabrese P. i in., *Treatment satisfaction, adherence and behavioral assessment in patients de - escalating from natalizumab to interferon beta*, *BMC neurology* 2014, 14 (1): 83-8
539. Zivadinov R., Dwyer M., Barkay H. i in., *Effect of glatiramer acetate three-times weekly on the evolution of new, active multiple sclerosis lesions into T1-hypointense "black holes": a post hoc magnetic resonance imaging analysis*, *Journal of neurology* 2015, 262 (3): 648-53
540. Zivadinov R., Dwyer M.G., Ramasamy D.P. i in., *The Effect of Three Times a Week Glatiramer Acetate on Cerebral T1 Hypointense Lesions in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, *Journal of Neuroimaging* 2015, 25 (6): 989-995
-