



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza kliniczna  
Wersja 1.2

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

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

Warszawa, 03.07.2019 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

W dniu 3 lipca 2019 r. analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4331.18.2019.AS.20. Pierwotnie analiza została zakończona 13 sierpnia 2018 r.

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;</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>⊗ 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>⊗ Opracowanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Ocena stosunku korzyści do ryzyka i opracowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa.</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>⊗ Opracowanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Opracowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa.</li> </ul>

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

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

### Spis treści 3

<u>Indeks skrótów</u> .....	7
<u>Streszczenie</u> .....	10
<u>— Cel analizy</u> .....	17
<u>— Metodyka</u> .....	19
<u>— Przegląd systematyczny</u> .....	21
<u>3.1. Źródła danych</u> .....	21
<u>3.2. Selekcja odnalezionych badań</u> .....	22
<u>3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne</u> .....	23
<u>3.3.1. Strategia wyszukiwania</u> .....	23
<u>3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań</u> .....	24
<u>3.3.3. Badania włączone</u> .....	26
<u>3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne</u> .....	29
<u>3.4.1. Strategia wyszukiwania</u> .....	29
<u>3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań</u> .....	30
<u>3.4.3. Badania włączone</u> .....	34
<u>3.5. Ocena jakości badań</u> .....	39
<u>3.6. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych</u> 39	
<u>3.7. Włączone badania pierwotne</u> .....	42

---

---

<a href="#">3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych dla fingolimodu</a>	42
<a href="#">3.7.2. Punkty końcowe</a>	46
<a href="#">3.7.3. Ocena w skali GRADE</a>	51
<a href="#">3.7.4. Ekstrakcja danych</a>	51
<a href="#">3.7.5. Ocena jakości informacji</a>	52
<a href="#">3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników</a>	55
<a href="#">3.9. Wyniki analizy skuteczności FIN vs IFN beta – porównanie bezpośrednie (populacja SOT RRMS)</a>	58
<a href="#">3.9.1. Rzuty choroby</a>	59
<a href="#">3.9.2. Progresja choroby</a>	61
<a href="#">3.9.3. Zmiany w obrazie MRI</a>	63
<a href="#">3.10. Wyniki analizy skuteczności FIN vs IFN beta – porównanie bezpośrednie (populacja RES RRMS)</a>	69
<a href="#">3.10.1. Rzuty choroby</a>	69
<a href="#">3.10.2. Progresja choroby</a>	70
<a href="#">3.10.3. Zmiany w obrazie MRI</a>	71
<a href="#">3.11. Wyniki analizy bezpieczeństwa FIN vs IFN beta – chorzy ogółem (dane dla populacji SOT RRMS)</a>	73
<a href="#">3.11.1. Zgony</a>	73
<a href="#">3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane</a>	74
<a href="#">3.11.3. Zdarzenia niepożądane</a>	77
<a href="#">3.12. Wyniki analizy bezpieczeństwa FIN vs IFN beta – I linia leczenia (dane dla populacji RES RRMS)</a>	84

---

---

<u><a href="#">3.12.1. Zdarzenia niepożądane</a></u> .....	84
<u><a href="#">3.13. Długookresowa ocena terapii fingolimodem</a></u> .....	89
<u><a href="#">3.13.1. Wyniki długookresowej analizy skuteczności FIN</a></u> .....	91
<u><a href="#">3.13.2. Wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa FIN</a></u> .....	94
<u><a href="#">3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka</a></u> .....	96
<u><a href="#">3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</a></u> .....	97
<u><a href="#">3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL</a></u> .....	98
<u><a href="#">3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA</a></u> .....	116
<u><a href="#">3.15.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez     URPLW MiPB</a></u> .....	121
<u><a href="#">3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC</a></u> .....	125
<u><a href="#">3.15.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports</a></u> .....	126
<u><a href="#">3.15.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC</a></u> .....	128
<u><a href="#">Ograniczenia</a></u> .....	129
<u><a href="#">Podsumowanie i wnioski końcowe</a></u> .....	131
<u><a href="#">Dyskusja</a></u> .....	135
<u><a href="#">Załączniki</a></u> .....	141
<u><a href="#">7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne</a></u> .....	141
<u><a href="#">7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych</a></u> .....	143
<u><a href="#">7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych</a></u> .....	144
<u><a href="#">7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy</a></u> .....	145

---

---

<a href="#">7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)</a> .....	162
<a href="#">7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy</a> .....	178
<a href="#">7.6.1. Badania dla fingolimodu</a> .....	178
<a href="#">7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów</a> .....	183
<a href="#">7.7.1. I etap</a> .....	183
<a href="#">7.7.2. II etap</a> .....	184
<a href="#">7.8. Skale oceny jakości badań</a> .....	191
<a href="#">7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych</a> .....	197
<a href="#">7.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</a> .....	198
<b><a href="#">Spis tabel</a></b> .....	<b>200</b>
<b><a href="#">Spis rysunków</a></b> .....	<b>205</b>
<b><a href="#">Bibliografia</a></b> .....	<b>206</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
9-HPT	ang. <i>9-Hole Peg Test</i> – test dziewięciu kołków
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 podejrzanym działaniu niepożądanych leków
ALAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AMSTAR 2	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczna częstość rzutów
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
BCC	ang. <i>basal cell carcinoma</i> – rak podstawnokomórkowy skóry
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań pierwotnych z grupą kontrolną w ramach <i>The Cochrane Library</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIS	ang. <i>clinically isolated syndrome</i> – odosobniony zespół objawów neurologicznych
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DLCO	ang. <i>diffusion capacity for carbon monoxide</i> – zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla
DMT	ang. <i>disease modifying therapy</i> – terapia modyfikująca przebieg choroby
EAN	ang. <i>European Academy of Neurology</i> – Europejska Akademia Neurologii
ECTRIMS	ang. <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> – Europejski Komitet ds. Leczenia i Badania Stwardnienia Rozсіяnego
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
FD	fumaran dimetylu
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
FIS	ang. <i>Fatigue Impact Scale</i> – Skala Oddziaływania Zmęczenia
GA	ang. <i>glatiramer acetate</i> – octan glatiramery
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna

Skrót	Rozwinięcie
Gd (+)	ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd
GGN	górną granicę normy
GGT	gamma-glutamylotransferaza
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.m.	łac. <i>intramusculare</i> – domięśniowo
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
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
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; (proporcja NNT do NNH)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
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
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAT	natalizumab
NEDA-3/4	ang. <i>no evidence of disease activity 3/4</i> – brak aktywności choroby oceniany za pomocą 3 lub 4 miar
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – Brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
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
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans



Skrót	Rozwinięcie
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PegIFN	peginterferon
Peto 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
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii
PRES	ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PUVA	ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RES RRMS	
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – postać ustępująco-nawracającą stwardnienia rozlanego
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SOT RRMS	
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – postać wtórnie postępująca stwardnienia rozlanego
TDL	ang. <i>tumefactive demyelinating lesions</i> – zmiany demielinizacyjne imitujące guz mózgu
TER	teryflunomid
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VZV	łac. <i>varicella zoster virus</i> – wirus ospy wietrznej
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków





- [REDACTED]<sup>5</sup> [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu decyzyjnego*. 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 21 opracowań wtórnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym, w których oceniano fingolimod u chorych z rozpoznaniem 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 i RES RRMS).

Jako technologie alternatywne w przypadku obu populacji wskazano interferon beta (INF beta), peginterferon beta-1a (PegIFN beta-1a), fumaran dimetylu (FD), octan glatirameru (GA, ang. *glatiramer acetate*) oraz teryflunomid (TER).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych odnaleziono dane, które pozwoliły na porównanie opiniowanej technologii medycznej z interferonem beta, **spełniając jednocześnie warunek porównania się z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*)**.

---

<sup>5</sup>C [REDACTED]  
[REDACTED]

---

Do analizy włączono 1 randomizowane podwójnie zaślepienie badanie *TRANSFORMS*. W ramach którego w 12-miesięcznym okresie obserwacji porównywano skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu względem interferonu beta-1a podawanego domięśniowo (i.m., łac. *intramusculare*). W badaniu uczestniczyli chorzy na RRMS, natomiast na podstawie analizy podgrup, możliwe było przedstawienie wyników dla populacji ściśle odpowiadającej populacji docelowej (SOT RRMS oraz RES RRMS).

Należy zauważyć, iż ocena skuteczności leczenia w populacjach SOT RRMS oraz RES RRMS została przeprowadzona na podstawie danych dla podgrup. Ponadto, ocena profilu bezpieczeństwa dla tych populacji została zaprezentowana dla szerszych grup chorych – tj. chorych uprzednio nieleczonych (I linia leczenia) – dla RES RRMS oraz chorych ogółem – dla SOT RRMS.

Do analizy włączono również dane umożliwiające zaprezentowanie długookresowo utrzymującej się skuteczności oraz bezpieczeństwa fingolimodu u chorych na RRMS. Włączono publikację *Cohen 2016* oraz poster konferencyjny *Cree 2017* przedstawiające wyniki przedłużenia badania *TRANSFORMS*. Okres obserwacji wynosił odpowiednio >54 miesiące oraz 96 miesięcy. Dane te stanowią wartościowe uzupełnienie potwierdzające długookresową skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu.

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania fingolimodu przeprowadzono na podstawie dokumentu *Assessment report* wydanego przez EMA w 2015 roku oraz na podstawie *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa* z 2018 roku.

Ponadto, odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa fingolimodu na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (włączono 22 publikacje):

- *Charakterystykę Produktu Leczniczego Gilenya®*;
  - 1 publikację *Food and Drug Administration* z 2018 roku;
  - 7 dokumentów wydanych przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (*URPLWMiPB 2017*, *URPLWMiPB 2015a*, *URPLWMiPB 2015b*, *URPLWMiPB 2013*, *URPLWMiPB 2012a*, *URPLWMiPB 2012b*, *URPLWMiPB 2012c*);
  - 11 dokumentów wydanych przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (*PRAC 2018*, *PRAC 2017a*, *PRAC 2017b*, *PRAC*
-

---

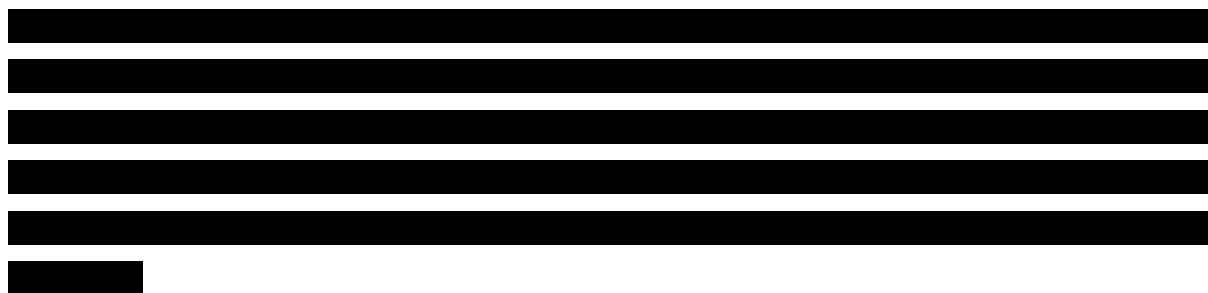
2017c, PRAC 2016, PRAC 2015a, PRAC 2015b, PRAC 2015c, PRAC 2013a, PRAC 2013b, PRAC 2012);

- 1 wpis w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków;
- dane z rejestru Światowej Organizacji Zdrowia.

### **Ocena skuteczności – porównanie bezpośrednie (fingolimod vs interferon beta-1a i.m.)**

#### **SOT RRMS**

W ramach populacji SOT RRMS analizowano chorych na podstawie wyników z randomizowanego badania *TRANSFORMS* w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.



W analizie skuteczności FIN względem IFN beta wykazano **istotną statystycznie przewagę fingolimodu** w ocenie:

- **rocznej częstości rzutów** (w grupie FIN współczynnik rzutów był około 2-krotnie niższy niż w grupie IFN beta – FIN: 0,20-0,25 vs IFN beta: 0,51);
- **zmian w obrazie MRI:**
  - **ocena liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd:** w grupie chorych leczonych uprzednio DMT (FIN: 0,32 vs IFN beta: 0,82);
  - **redukcja objętości mózgu** (FIN: 0,29-0,30% vs IFN beta: 0,42-0,43%).

#### **RES RRMS**

Analizę skuteczności dla populacji RES RRMS przeprowadzono na podstawie danych dla subpopulacji z badania *TRANSFORMS* (w badaniu grupa 3).

W badaniu *TRANSFORMS* w czasie 12 miesięcy odnotowano **istotną statystycznie przewagę** fingolimodu w ocenie liczby **nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych** w obrazach T2-zależnych.

---

### Ocena bezpieczeństwa – porównanie bezpośrednie (fingolimod vs interferon beta-1a i.m.)

Ocenę profilu bezpieczeństwa dla populacji SOT RRMS przedstawiono dla populacji chorych ogółem. Natomiast dla populacji RES RRMS analizowano uprzednio nieleczonych chorych w populacji ogólnej RRMS (I linia leczenia).

W badaniu *TRANSFORMS* zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej nie odnotowano żadnych **zgonów**. W populacji **chorych ogółem** w ocenie **ciężkich zdarzeń niepożądanych** nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, a ich występowanie raportowano u niewielkiego odsetka w obu grupach (6-7%).

Znaczącą statystycznie przewagę fingolimodu nad interferonem beta stwierdzono w ocenie częstości występowania **zdarzeń niepożądanych** ogółem, bólu mięśni, bólu stawów, objawów grypopodobnych oraz gorączki. Szczególną uwagę warto zwrócić na objawy grypopodobne oraz gorączkę, które wystąpiły w grupie FIN u mniej niż 5% chorych, natomiast w grupie kontrolnej odpowiednio aż u 36,9% oraz 17,9% osób. Znamienne statystycznie częściej w grupie FIN raportowano wyłącznie wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, jednak w obu grupach odsetek chorych, u których wystąpiło to zdarzenie był stosunkowo niewielki (6,5% vs 1,9%). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W grupie **chorych leczonych w I linii** możliwa była wyłącznie ocena częstości **występowania zdarzeń niepożądanych**. Dla większości zidentyfikowanych punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Istotną statystycznie przewagę fingolimodu odnotowano dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (83,6% vs 94,0%), bólu mięśni, objawów grypopodobnych, gorączki.

### Długookresowa ocena stosowania fingolimodu

Na podstawie przedłużenia badania *TRANSFORMS* wykazano utrzymującą się skuteczność FIN. Wskazują na to wyniki dotyczące rocznej częstości rzutów: 0,16 (które są stałe i nie zwiększają się w czasie), czy też wyniki zmian w obrazie MRI (wskazujące na hamowanie powstawania nowych ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd+, a także hamowanie powstawania nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych). Dane z badania wskazują również że terapia FIN pozwala na zatrzymanie progresji choroby oraz hamowanie tempa atrofii.

---

Analiza długookresowego bezpieczeństwa wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa FIN podczas jego wieloletniego stosowania.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

W dokumentach włączonych do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa najczęściej zwraca się uwagę na występowanie zaburzeń rytmu serca (bradyarytmia, blok przedsionkowo-komorowy, odstęp QT), zwiększenie ryzyka zakażeń w wyniku leczenia fingolimodem, zaburzenia czynności wątroby (wzrost aktywności enzymów wątrobowych), występowanie przypadków PML, zwiększenie ryzyka wystąpienia obrzęku płamki, a także przypadki raka podstawnokomórkowego skóry i czerniaka złośliwego.

**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.

### **Wnioski**

Na podstawie uzyskanych wyników analizy skuteczności stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie fingolimodu w praktyce klinicznej i należy go uznać **za skuteczną opcję terapeutyczną o korzystnym profilu bezpieczeństwa**, w leczeniu chorych na SOT RRMS i RES RRMS. Na podstawie wykonanego porównania bezpośredniego opartego na wynikach badania randomizowanego w 12 miesięcznym okresie obserwacji, stwierdzono wyższą skuteczność FIN względem IFN beta. Ponadto wyniki wieloletniego (8-letniego) stosowania FIN świadczą o utrzymującej się skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Wyniki analizy klinicznej zostały oparte na porównaniu z jednym ze zdefiniowanych dla fingolimodu komparatorów (interferonem beta). Nie odnaleziono badań randomizowanych umożliwiających bezpośrednie porównanie z pozostałymi komparatorami: peginterferonem beta-1a, fumaranem dimetylu, teryflunomidem oraz octanem glatirameru. **Niemniej jednak na podstawie odnalezionego badania TRANSFORMS możliwe było wykonanie bezpośredniego porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań).** Uznano zatem za wystarczające przedstawienie wyników z tego badania, w szczególności biorąc pod uwagę, iż wszelkiego rodzaju porównania pośrednie oraz zestawienia badań jednoramiennych (dla pozostałych komparatorów) będą stanowić źródła dowodów o znacząco niższej jakości oraz ograniczonej wiarygodności (nieporównywalnej do porównania bezpośredniego).

---



---

Należy ponadto wziąć pod uwagę, iż wszystkie leki z grupy DMT cechują się porównywalną skutecznością, która została wielokrotnie udowodniona w badaniach klinicznych (wnioski formułowane przez autorów przeglądów *CADTH 2013* lub *Hadjigeorgiou 2013*). Toteż wykazane zależności prawdopodobnie można rozszerzyć na pozostałe komparatory.

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.**



## 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) [21] celem analizy klinicznej dla leku Gilenya® (FIN, fingolimod) stosowanego w leczeniu chorych z rozpoznaniem ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z obecną sytuacją refundacyjną w Polsce, fingolimod jest finansowany w dwóch wskazaniach RRMS i jest dostępny w ramach Programu lekowego: *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) – Załącznik B.46.*). Zgodnie z kryteriami tego programu aktualnie do leczenia kwalifikują się:

- dorośli chorzy na RRMS o wysokiej aktywności pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, u których stwierdza się wystąpienie  $\geq 2$  rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia) oraz stwierdza się zmiany w badaniu MRI<sup>6</sup> wykonanym po 12 miesiącach, tj.  $>1$  nową zmianę Gd (+)<sup>7</sup> (lub  $>2$  nowe zmiany w sekwencji T2<sup>8</sup>) – populacja SOT RRMS (ang. *suboptimal therapy group RRMS*);

---

<sup>6</sup> MRI, ang. *magnetic resonance imaging* – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

<sup>7</sup>zmiana Gd (+) definiowana jako liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd

<sup>8</sup>zmiana w sekwencji T2 definiowana jako liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych

- dorośli chorzy na RRMS szybko rozwijającą się, ciężką postać, definiowaną jako wystąpienie  $\geq 2$  rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku, u których stwierdza się zmiany w badaniu MRI, tj.  $>1$  nową zmianę Gd (+) (lub  $>2$  nowe zmiany w sekwencji T2) – populacja RES RRMS (ang. *rapidly evolving severe RRMS*).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 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 (APD)*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;

- 
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
    - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
    - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowana technologia;
    - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
    - metodyki badań;
  - wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2], 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 w badaniu przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

## Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study* – *populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [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>9</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), WHO UMC<sup>10</sup>, FDA oraz URPLWMiPB.

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

---

<sup>9</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

<sup>10</sup> ang. *World Health Organization Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

---



innego analityka (DL, AG, AM). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu (DL). Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2, 3.4.2.

### 3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

Na podstawie specyfikacji wnioskowanego wskazania (rozszerzenie kryteriów programu lekowego) oraz wstępnego wyszukiwania danych klinicznych w ramach analizy problemu decyzyjnego, stwierdzono, iż dane dla grup chorych wg zdefiniowanych w niniejszym raporcie populacji SOT RRMS oraz RES RRMS są bardzo ograniczone, a chorzy ci stanowią jedynie podgrupy spośród wszystkich chorych na RRMS. Dlatego też przyjęto, iż I etap przeglądu systematycznego zostanie przeprowadzony dla obu wskazań wspólnie, a przeglądy systematyczne włączane będą dla szerszej grupy chorych, obejmujących powyższe wskazania.

#### 3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (stwardnienie rozlane) 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 baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library (CENTRAL, ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*). W bazie Embase zastosowano deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu i słów kluczowych, a także nazw produktów leczniczych i metodyki badania: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

---

zostały uwzględnione w przedstawionej w raporcie strategii wyszukiwania. Odstąpiono natomiast od włączania do strategii etapów wyszukiwania synonimów za pomocą deskryptorów MeSH czy Emtree – Tool w odpowiednich bazach informacji medycznych, gdyż zrobiono to na etapie tworzenia strategii wyszukiwania.

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

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 7.2). Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku (Rozdział 7.3).

### **3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>11</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.

---

<sup>11</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [6]. 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

---

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [Redacted]</li> <li>• [Redacted]</li> <li>• [Redacted]</li> <li>• [Redacted]</li> </ul>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inna postać MS (ang. <i>multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozsiane).</p>
Interwencja	<p>Fingolimod w postaci kapsułek twardych, stosowany doustnie w monoterapii w dawce 0,5 mg raz na dobę.</p>	<p>Inna niż wymieniona, np. fingolimod w dawce 1,25 mg na dobę.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) opublikowane nie wcześniej niż w 2013 r. <b>Komentarz:</b> 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.	Opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.
	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 3 730 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 27 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 21 przeglądów systematycznych (*CADTH*<sup>12</sup> 2013 [27], *Correale* 2015 [28], *Deleu* 2018 [29], *English* 2015 [30], *Fogarty* 2016 [31], *Graetz* 2018 [32], *Hadjigeorgiou* 2013 [33], *Hamidi* 2018 [34], *Hegen* 2016 [35], *Huisman* 2017 [36], *Hutchinson* 2014 [37], *La Mantia* 2016 [38], *Mendes* 2016 [39], *Menzin* 2013 [40], *Merkel* 2017 [41], *Oh* 2013 [42], *Sanford* 2014 [43], *Torkildsen* 2016 [44], *Tramacere* 2015 [45], *Tsivgoulis* 2016 [46], *Wingerchuk* 2014 [47]) 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 3.6, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 7.4 i 7.4.

Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z licznych przeglądów systematycznych, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż nie odnaleziono wystarczających danych pozwalających na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa fingolimodu względem wybranych komparatorów

<sup>12</sup> ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

---

w populacjach ściśle odpowiadających zdefiniowanym kryteriom populacji i interwencji (wymienionych w rozdziale 3.4.2).

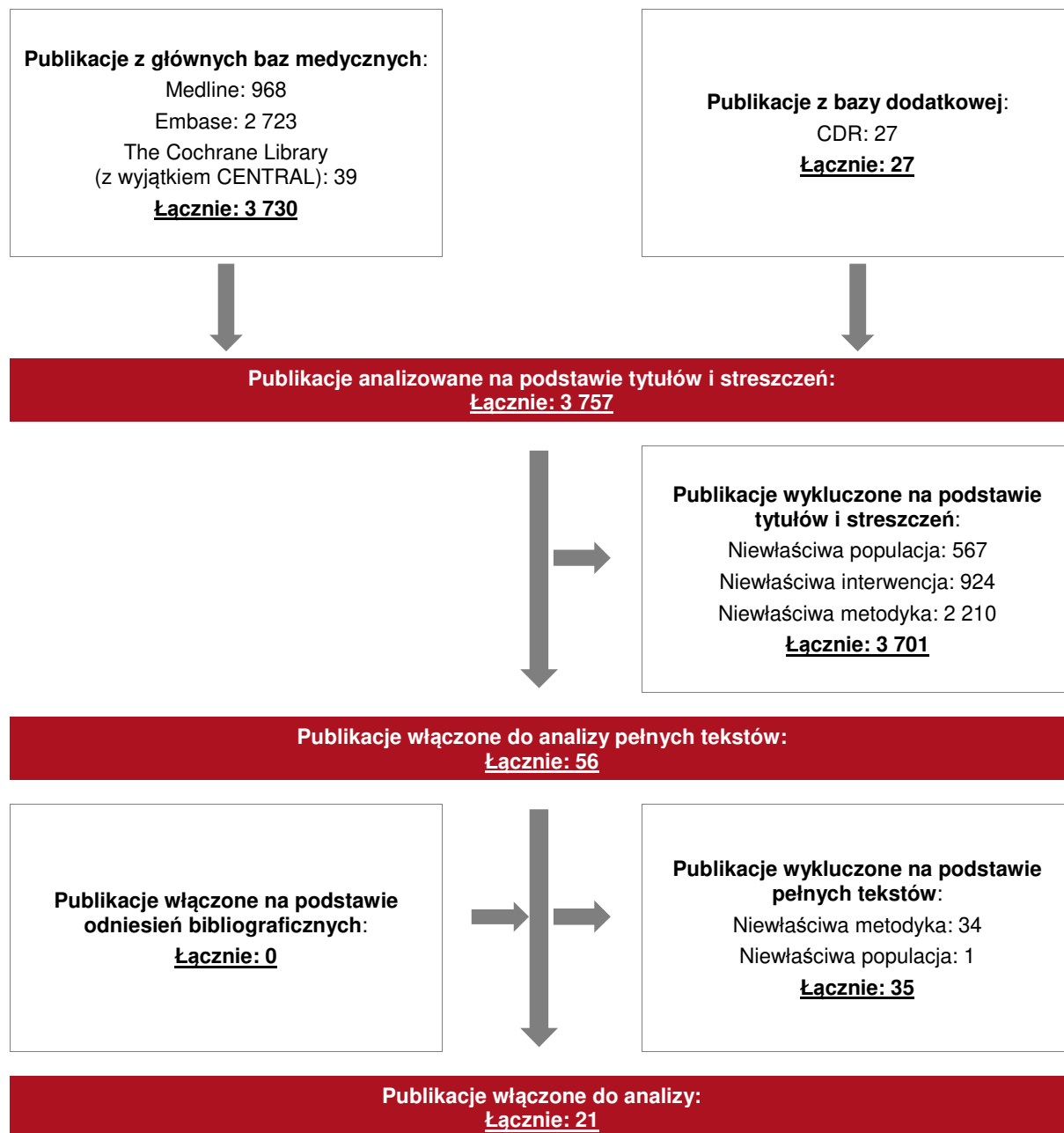
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>13</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

---

<sup>13</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 [19]

---

## 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, WHO UMC 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 7.2). Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku (Rozdział 7.3).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami. 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.

Zarówno w populacji SOT RRMS, jak i w populacji RES RRMS komparatorami dla fingolimodu są leki stosowane w ramach *Programu lekowego B.29*: interferon beta (IFN), peginterferon beta-1a (PegIFN), fumaran dimetylu (FD), octan glatirameru (GA, ang. *glatiramer acetate*), teryflunomid (TER).

Na podstawie specyfiki wnioskowanego wskazania (rozszerzenie kryteriów programu lekowego) oraz wstępnego wyszukiwania danych klinicznych w ramach analizy problemu decyzyjnego, stwierdzono, iż dane dla grup chorych wg zdefiniowanych w niniejszym raporcie populacji SOT RRMS oraz RES RRMS są bardzo ograniczone, a chorzy ci stanowią jedynie podgrupy spośród wszystkich chorych na RRMS. Dlatego też przyjęto, iż poniższe kryteria dla obu populacji docelowych zostaną przedstawione łącznie.

Poniższe kryteria dla obu populacji docelowych zostały 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).

---



**Tabela 2.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap IIa – bazy główne</b>		
<b>Populacja (SOT RRMS)</b>	<p style="text-align: center;">[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [Redacted]</li> <li>• [Redacted]</li> <li>• [Redacted]</li> </ul>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inna postać MS.</p>
<b>Populacja (RES RRMS)</b>	<p style="text-align: center;">[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [Redacted]</li> </ul>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inna postać MS.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Populacja (komentarz)</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>n/d</p>
<p>Interwencja</p>	<p>Fingolimod w postaci kapsułek twardych, stosowany doustnie w monoterapii w dawce 0,5 mg raz na dobę (zgodnie z ChPL<sup>14</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>	<p>Inna niż wymieniona, np. fingolimod w dawce 1,25 mg raz na dobę.</p>
<p>Komparator</p>	<p>Fumaran dimetylu w postaci twardych kapsułek dojelitowych, stosowany doustnie, początkowo w dawce 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 ampułko-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> – podskórnice) 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>Inne niż wymienione</p>

<sup>14</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Peginterferon beta-1a w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, początkowo w dawce 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 w dawce 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>Teryflunomid w postaci tabletek powlekanych stosowany doustnie w dawce 14 mg raz na dobę (zgodnie z ChPL Aubagio®).</p>	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty choroby: roczna częstość rzutów (ARR, ang. <i>annual relapse rate</i>);</li> <li>• progresja choroby;</li> <li>• ocena w skali EDSS<sup>15</sup>;</li> <li>• zmiany w obrazie MRI;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> Z uwagi na małe prawdopodobieństwo odnalezienia wyników do oceny profilu bezpieczeństwa w populacji docelowych, postanowiono włączać do analizy dane dotyczące profilu bezpieczeństwa dla szerszej populacji chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOT RRMS – chorzy ogółem<sup>16</sup>;</li> <li>• RES RRMS – chorzy wcześniej nieleczeni (I linii<sup>17</sup>).</li> </ul>	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, w których udział brało co najmniej 10 chorych przyjmujących oceniany lek.</p> <p>Badania obserwacyjne, w których w każdej z ocenianych grup udział brało co najmniej 100 chorych.</p> <p>Publikacje pełnotekstowe oraz <u>materiały konferencyjne</u><sup>18</sup> stanowiące uzupełnienie wyników badań dla fingolimodu włączonych do analizy.</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> W przypadku chorych na SOT RRMS, w publikacjach do badań dla FIN nie przedstawiono analizy profilu bezpieczeństwa dla grupy chorych odpowiadającej wnioskowanej populacji docelowej

<sup>17</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>18</sup> Ponieważ wnioskowane wskazanie obejmuje wąską grupę chorych, a podczas wstępnego przeszukiwania danych klinicznych zidentyfikowano główne badania kliniczne dla FIN przeprowadzone na szerokiej grupie chorych na RRMS o wysokiej aktywności, podjęto decyzję o włączeniu do analizy również materiałów konferencyjnych dla interwencji badanej

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	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.

### 3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 4 026 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 76 publikacje;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 834 publikacji;
- stronę internetową URPLWMiPB, na której odnaleziono 18 publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 30 publikacji.

Włączono 1 badanie eksperymentalne, RCT<sup>19</sup> *TRANSFORMS* (publikacja główna *Cohen 2010* [48]), porównujące fingolimod (FIN) vs interferon (IFN) beta-1a i.m. w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Na podstawie głównej publikacji przedstawiono wyniki odnoszące się do profilu bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem. W ramach tego badania włączono również:

- 1 publikację pełnotekstową zawierającą wyniki dotyczące skuteczności [REDACTED] (SOT RRMS oraz RES RRMS) – publikacja *Cohen 2013* [49];
- 1 abstrakt+poster konferencyjny *Havrdova 2011* [52], zawierające uzupełnienie wyników skuteczności dla powyższych subpopulacji;
- 1 publikację zawierającą wyniki odnoszące się do oceny profilu bezpieczeństwa w populacji chorych w I linii leczenia – publikacja *Khatri 2014* [53] (rozszerzenie kryteriów w celu przedstawienia profilu bezpieczeństwa leczenia dla populacji RES RRMS).

Nie odnaleziono badań randomizowanych umożliwiających bezpośrednie porównanie z pozostałymi komparatorami: peginterferonem beta-1a, fumaranem dimetylu, teryflunomidem oraz octanem glatirameru. **Niemniej jednak na podstawie odnalezionego badania *TRANSFORMS* możliwe było wykonanie bezpośredniego porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [21]).** Uznano zatem za wystarczające przedstawienie wyników z tego badania porównującego FIN względem INF beta, w szczególności biorąc pod uwagę, iż wszelkiego rodzaju porównania pośrednie oraz zestawienia badań jednoramiennych (dla pozostałych komparatorów) będą stanowić źródła dowodów o znacząco niższej jakości oraz ograniczonej wiarygodności (nieporównywalnej do porównania bezpośredniego).

Do analizy włączono również dane umożliwiające zaprezentowanie długookresowo utrzymującej się skuteczności oraz bezpieczeństwa fingolimodu u chorych na RRMS. Włączono publikację *Cohen 2016* [50] oraz poster konferencyjny *Cree 2017* [51] przedstawiające wyniki przedłużenia badania *TRANSFORMS*. Okres obserwacji wynosił odpowiednio >54 miesiące oraz 96 miesięcy. Dane te stanowią wartościowe uzupełnienie

<sup>19</sup>ang. *randomized controlled trial* – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją

---

potwierdzające długookresową skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu. Zatem wszystkie informacje z ww. publikacji przedstawiono w oddzielnym rozdziale 3.13.

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania fingolimodu przeprowadzono na podstawie dokumentu *Assessment report* wydanego przez EMA w 2015 roku [57] oraz na podstawie *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa* z 2018 roku [58].

Ponadto, odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa fingolimodu na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (włączono 22 publikacje):

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya®* [54];
  - *FDA 2018* [59];
  - *URPLW MiPB 2017* [71];
  - *URPLW MiPB 2015a* [76];
  - *URPLW MiPB 2015b* [77];
  - *URPLW MiPB 2013* [72];
  - *URPLW MiPB 2012a* [74];
  - *URPLW MiPB 2012b* [73];
  - *URPLW MiPB 2012c* [75];
  - *PRAC 2018* [69];
  - *PRAC 2017a* [66];
  - *PRAC 2017b* [67];
  - *PRAC 2017c* [68];
  - *PRAC 2016* [65];
  - *PRAC 2015a* [63];
  - *PRAC 2015b* [64];
  - *PRAC 2015c* [70];
  - *PRAC 2013a* [61];
  - *PRAC 2013b* [62];
  - *PRAC 2012* [60];
  - dane z *ADRR* Reports [55];
  - dane z WHO UMC [56].
-

---

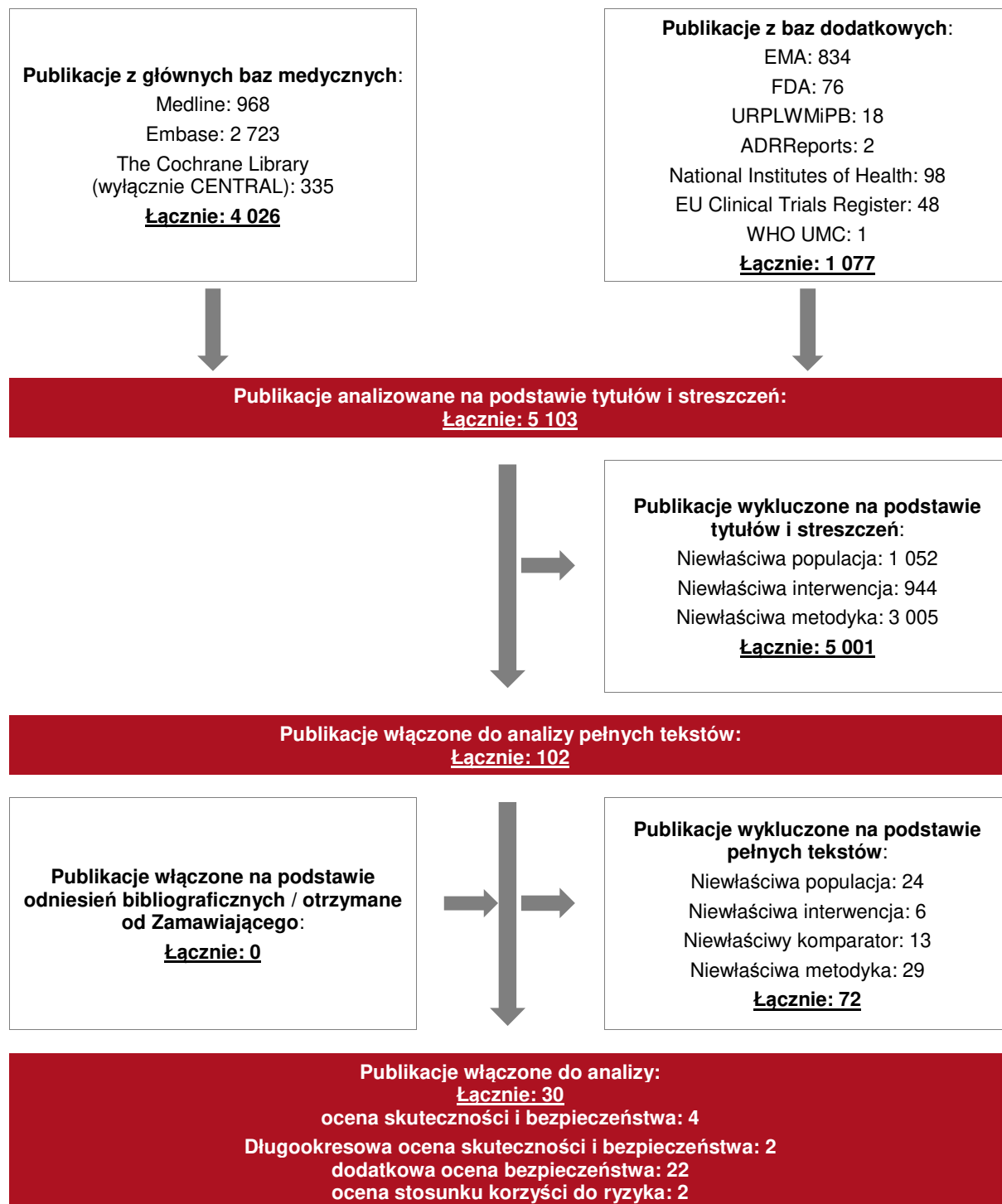
W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych dla populacji SOT RRMS lub RES RRMS, odnaleziono 4 rekordy opisujące badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane), oraz 3 badania trwające, rekrutujące chorych. Celem wymienionych badań jest porównanie FIN względem innych DMT (ang. *disease modifying therapy* – terapia modyfikująca przebieg choroby) (2 badania określone jako RCT – porównanie względem octanu glatirameru oraz fumaranu dimetylu, 1 badanie jako eksperymentalne, otwarte – porównanie względem IFN beta-1a oraz 1 badanie jako obserwacyjne – porównanie profilu bezpieczeństwa względem innych DMT). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.7.

---

**Rysunek 2.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II**



Źródło: opracowane własne na podstawie [19]



### 3.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [6]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [22]. W załączniku 7.8 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 63 i Tabela 64).

Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [14]. W załączniku 7.8 przedstawiono wzory skali (Tabela 65).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [13]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.8 (Tabela 67).

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) [11] (Tabela 66 w załączniku 7.8).

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

Odnaleziono 21 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, Deleu 2018, English 2015, Graetz 2018, Fogarty 2016, Hadjigeorgiou 2013, Hamidi 2018, Hegen 2016, Huisman 2017, Hutchinson 2014, La Mantia 2016, Mendes 2016, Menzin 2013, Merkel 2017, Oh 2013, Sanford 2014, Torkildsen 2016, Tramacere 2015, Tsivgoulis 2016, Wingerchuk 2014*.

Większość odnalezionych przeglądów spełnia 4 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook (7 przeglądów spełnia wszystkie 5 kryteriów: *CADTH 2013, Hamidi 2018, Huisman 2017, Hutchinson 2014, La Mantia 2016, Merkel 2017* oraz *Tramacere 2015*).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, 10 przeglądów zakwalifikowano do kategorii IA, a pozostałe 11 do kategorii IB. Cele odnalezionych

---

przeeglądów były zróżnicowane i dotyczyły m.in. oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa terapii w leczeniu chorych na MS, w tym fingolimodu.

Na podstawie skali AMSTAR 2 dokonano oceny jakości powyższych przeeglądów. Wykazano, że 2 przeeglądy: *La Mantia 2016* oraz *Tramacere 2015* charakteryzują się wysoką jakością. 3 przeeglądy (*CADTH 2013*, *Hamidi 2018*, *Mendes 2016*) uznano za przeeglądy o niskiej jakości. Niemniej jednak większość przeeglądów uznano za przeeglądy o niskiej jakości (16 przeeglądów): *Correale 2015*, *Deleu 2018*, *English 2015*, *Graetz 2018*, *Fogarty 2016*, *Hadjigeorgiou 2013*, *Hegen 2016*, *Huisman 2017*, *Hutchinson 2014*, *Menzin 2013*, *Merkel 2017*, *Oh 2013*, *Sanford 2014*, *Torkildsen 2016*, *Tsivgoulis 2016*, *Wingerchuk 2014*. (szczegółowa ocena została zaprezentowana w załączniku 7.4).

Z uwagi na mnogość odnalezionych przeeglądów systematycznych, zdecydowano się na przedstawienie wniosków jedynie dla 2 przeeglądów o wysokiej jakości oraz dla 3 przeeglądów o niskiej jakości (według skali AMSTAR 2). Przeeglądy o bardzo niskiej jakości zostały scharakteryzowane w załączniku 7.4.

W przeglądzie *La Mantia 2016* oceniano bezpieczeństwo oraz skuteczność FIN względem placebo (PLC) 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. Profil bezpieczeństwa FIN uznano za akceptowalny.

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 iż dane naukowe pozwalającą na wnioskowanie wyłącznie w krótkim okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące. Pełna ocena bezpieczeństwa terapii powinna zostać przeprowadzona na podstawie odpowiednich kilkuletnich badań postmarketingowych.

Wyniki przeglądu *CADTH 2013*, którego celem była ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej leków modyfikujących przebieg choroby 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%. Profil bezpieczeństwa był specyficzny dla stosowanego leczenia.

W przeglądzie *Hamidi 2018* oceniano skuteczność i efektywność kosztową leków DMT stosowanych w leczeniu chorych na MS. Według dowodów wysokiej jakości największą skutecznością w zakresie progresji niesprawności wykazują FIN i FD. Najsilniejszy efekt terapeutyczny w odniesieniu do rocznej częstości rzutów zaobserwowano dla alemtuzumabu. W przeglądzie nie możliwe było dokonanie jednoznacznej oceny profilu bezpieczeństwa, jednak za najmniej korzystny pod tym względem uznano peginterferon beta-1a.

Celem przeglądu *Mendes 2016* była analiza użyteczności NNT<sup>20</sup> i NNH<sup>21</sup> oraz stosunku NNT do NNH (LHH<sup>22</sup>) w ocenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania DMT zatwierdzonych w leczeniu chorych na RRMS. Dla chorych po niepowodzeniu terapii lekami I rzutu oraz z RRMS o wysokiej aktywności, LHH dla FIN wyniósł 5,3 i świadczył o korzystnym profilu FIN (obliczony w oparciu o NNT dla rocznej częstości rzutów (ARR, ang. *annual relapse rate*) oraz NNH dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii). W ocenie progresji niesprawności względem niektórych zdarzeń niepożądanych stosunek NNT/NNH wyniósł <1. Istotny wskaźnik NNH dla FIN vs PLC zaobserwowano jedynie w ocenie wzrostu stężenia transaminazy alaninowej oraz nadciśnienia tętniczego. W przeglądzie wskazano również na możliwe ryzyko rozwoju PML<sup>23</sup> u chorych stosujących FIN.

W ramach 4 z 5 powyżej opisanych przeglądów systematycznych analizowano główne badanie kliniczne dla fingolimodu włączone do niniejszej analizy, tj. badanie *TRANSFORMS*. Jedynie do przeglądu *Mendes 2016* nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria do niniejszej analizy. Analizowano w nim badania porównujące FIN względem PLC (badania *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II*).

---

<sup>20</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

<sup>21</sup>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

<sup>22</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; (proporcja NNT do NNH); interpretacja obejmuje prawdopodobieństwo uzyskania korzyści z leczenia względem ryzyka z nim związanego; wyższy wskaźnik LHH świadczy o bardziej korzystnym wyniku leczenia

<sup>23</sup> ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa

---

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 7.4.

## **3.7. Włączone badania pierwotne**

### **3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych dla fingolimodu**

Do analizy głównej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne.

Badanie *TRANSFORMS* jest badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu względem interferonu beta-1a.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu randomizowanym miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność publikacji badania randomizowanego oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy.

Do badania włączano dorosłych chorych na aktywną ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozlanego. Włączano zarówno chorych po wcześniejszym leczeniu, jak i nieleczonych chorych. Nie u wszystkich chorych chorobę można było zdefiniować jako choroba o wysokiej aktywności, dlatego w analizie skuteczności populacji SOT RRMS uwzględniono dane dla dwóch grup opisanych w publikacji jako grupa 2a oraz 2b, tj. chorych leczonych interferonem beta (grupa 2a) oraz chorych leczonych DMT (grupa 2b) przez rok poprzedzający badanie, z chorobą o wysokiej aktywności (z  $\geq 1$  rzut choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz  $\geq 1$  zmiana Gd (+) (lub  $\geq 9$  zmian w sekwencji T2) na początku badania. Ponadto w tym badaniu uczestniczyli również 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 na początku badania). Stanowili oni wyłącznie niewielką podgrupę wszystkich chorych włączonych do analizy (w badaniu jako grupa 3).

---

---

Do oceny profilu bezpieczeństwa również włączono badanie *TRANSFORMS*. Ponieważ w publikacjach do tego badania nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa dla podgrup odpowiadających wnioskowanym wskazaniom, analizowaną grupę chorych dla populacji SOT RRMS stanowili chorzy ogółem, natomiast dla populacji RES RRMS wszyscy chorzy otrzymujący terapię w ramach I linii leczenia (rozszerzenie analizowanych populacji z uwagi na brak danych dla chorych na SOT RRMS oraz RES RRMS – zgodnie z wytycznymi AOTMiT).

Liczebność populacji dla grup ocenianych w ramach niniejszej analizy wynosiła:

- populacja SOT RRMS:
  - analiza skuteczności: grupa 2a: FIN: N=160, INF beta: N=149; grupa 2b: FIN: N=187, INF beta: N=192;
  - analiza bezpieczeństwa (chorych ogółem): FIN: N=429, INF beta: N=431;
- populacja RES RRMS:
  - analiza skuteczności: grupa 3: FIN: N=27, INF beta: N=30;
  - analiza bezpieczeństwa (chorzy w pierwszej linii) – FIN: N=184, INF beta: N=186.

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 lub raz w tygodniu IFN beta-1a 30 µg i.m. W analizie uwzględniono tylko dane dotyczące fingolimodu w dawce 0,5 mg (dawkowanie zgodne z ChPL) oraz IFN beta-1a/PLC. Sponsorem badania prowadzonego w 172 ośrodkach (18 państw) była firma Novartis Pharma.

Wstępną charakterystykę badania przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.4).

---

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
<b>TRANSFORMS</b>	RCT, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <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. <b>Analiza skuteczności:</b> <u>Populacja SOT RRMS:</u> chorzy leczeni IFN beta (grupa 2a) oraz chorzy leczeni DMT (grupa 2b) przez rok poprzedzający badanie, z chorobą o wysokiej aktywności (z $\geq 1$ rzut choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz $\geq 1$ zmiana Gd (+) (lub $\geq 9$ zmian w sekwencji T2) na początku badania); <u>Populacja RES RRMS:</u> uprzednio nieleczeni chorzy z bardzo wysoką aktywnością choroby ( $\geq 2$	<u>Populacja ogólna<sup>^^</sup>:</u> Grupa badana: N=431 Grupa kontrolna: N=435 Grupa FIN 1,25: N=426 <sup>^</sup> <u>Populacja SOT RRMS:</u> Chorzy wcześniej leczeni interferonem beta z chorobą o wysokiej aktywności (grupa 2a): Grupa badana: N=160 Grupa kontrolna: N=149 Grupa FIN 1,25: N=144 Chorzy wcześniej leczeni DMT z chorobą o wysokiej aktywności (grupa 2b): Grupa badana: N=187 Grupa kontrolna: N=192 Grupa FIN 1,25: N=179 <u>Populacja RES RRMS (grupa 3):</u> Grupa badana: N=27 Grupa kontrolna: N=30 Grupa FIN 1,25: N=28	Fingolimod p.o. <sup>24</sup> w dawce 0,5 mg raz na dobę. Fingolimod p.o. w dawce 1,25mg raz/dobę <sup>^</sup>	Interferon beta-1a i.m. w dawce 30 µg raz na tydzień.

<sup>24</sup> łac. *per os* – doustnie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja	Komparator
				rzuty choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz $\geq 1$ zmiana Gd (+) na początku badania) – grupa 3.	<u>Chorzy uprzednio nieleczeni (1 linia)<sup>^^^</sup></u> : Grupa badana: N=184 Grupa kontrolna: N=186 Grupa FIN 1,25: N=170 <sup>^</sup>		

<sup>^</sup>dawka FIN 1,25 mg nie została uwzględniona w analizie, gdyż nie spełnia kryteriów interwencji (niezgodna z ChPL)

<sup>^^</sup>populacja wykorzystana do oceny profilu bezpieczeństwa populacji SOT RRMS

<sup>^^^</sup>populacja wykorzystana do oceny profilu bezpieczeństwa populacji RES RRMS

### 3.7.2. 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 (IS) dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach, ani uwzględniany w analizie.

#### Porównanie bezpośrednie

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

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

- rzuty choroby (roczna częstość rzutów (ARR, ang. *annual relapse rate*));
- progresja choroby (brak postępu niesprawności potwierdzonego na podstawie EDSS);
- zmiany w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, zmiana objętości mózgu);
- ocena bezpieczeństwa – chorzy ogółem.

Z kolei w populacji RES RRMS oceniano:

- rzuty choroby (ARR);
- progresja choroby (brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS);
- zmiany w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, zmiana objętości mózgu);
- ocena bezpieczeństwa – chorzy w I linii leczenia.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT 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.

**Tabela 3.**  
**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>Rzuty choroby</b>				
ARR	TRANSFORMS	<p><b>Roczną częstość rzutów</b> definiowano jako liczbę potwierdzonych rzutów choroby w czasie 12 miesięcy.</p> <p><b>Rzut</b> choroby definiowano jako wystąpienie nowych objawów neurologicznych, pogorszenie w już stwierdzonych lub ponowne ich 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.</p>	Niższy wynik świadczy o wyższej skuteczności leczenia.	ARR została określona w wytycznych EMA dotyczących badań klinicznych produktów medycznych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego jako pierwszorzędowy punkt końcowy [6]. Na tej podstawie można wnioskować, iż jest to klinicznie istotny punkt końcowy.
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>				
Zmiany w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz liczba ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych)	TRANSFORMS	<p>MRI przeprowadzano wg wystandardyzowanych procedur a następnie analizowano je w centralnym ośrodku analitycznym.</p> <p>W badaniu oceniano liczbę ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz liczbę nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.</p>	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 klinicznej tego punktu końcowego [8, 16]
Zmiana objętości mózgu	TRANSFORMS	Ocena na podstawie MRI. Autorzy badania nie przedstawili danych dotyczących przebiegu oceny.	Im mniejsza redukcja objętości mózgu, tym wyższa skuteczność leczenia.	Zmiana objętości mózgu jest istotną klinicznie miarą postępu choroby, mającą związek z niesprawnością fizyczną [5]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Progresja choroby</b>				
Ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS	TRANSFORMS	<p><u>Oceniano brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS.</u></p> <p>Postęp niesprawności definiowano jako:</p> <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.</li> </ul>	Im niższa liczba punktów w skali EDSS, tym niższy stopień niesprawności (wyższa skuteczność leczenia).	Dane pochodzące z przeglądu systematycznego [17] wskazują na brak jednoznacznych rekomendacji dotyczących interpretacji wyniku. W badaniach włączonych do przeglądu <i>Meyer-Moock 2014</i> za istotną klinicznie zmianę EDSS wskazuje się zmianę od 0,5 pkt (w przypadku początkowej wartości EDSS $\geq 5,5$ ) do 1,5 pkt.
<b>BEZPIECZEŃSTWO</b>				
Profil bezpieczeństwa	TRANSFORMS	<p>Bezpieczeństwo było analizowane od pierwszej dawki badanego leku przez cały założony w badaniu okres obserwacji.</p> <p>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</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <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> <li>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być 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>• 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>		

---

### 3.7.3. Ocena w skali GRADE

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

W metodyce badania eksperymentalnego *TRANSFORMS* nie odnaleziono poważnych ograniczeń, które rzutowałyby na jakość danych. Badanie to było randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, ze stosunkowo wysoką liczebnością grup. Nie odnotowano także błędów związanych z kwalifikacją chorych do badania, a utrata chorych była dokładnie raportowana, w związku z czym jakość danych należy uznać za wysoką.

Jakość wyników skuteczności dla subpopulacji SOT RRMS oraz RES RRMS oceniono jako średnią – w ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki wyłącznie dla podgrup chorych (grupy 2a, 2b i 3 w badaniu) w ramach analizy *post-hoc*. Obniżenie jakości związane jest faktem, iż moc testu statystycznego określono dla wszystkich chorych z badania. Jednakże przedstawienie wyników dla ww. grup umożliwia zaprezentowanie danych dla populacji jak najlepiej odpowiadających wnioskowanemu wskazaniu.

W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa dla populacji zbliżonej do RES RRMS – wyniki dla podgrupy chorych otrzymujących FIN w ramach I linii leczenia, jakość danych również określono jako średnią.

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).

### 3.7.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (DL, AM) 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 7.9).

Biorąc pod uwagę specyfikę wnioskowanego wskazania, obejmującego węższą populację od populacji docelowej, zaprezentowano wyniki wyłącznie dla grup chorych jak najbardziej zbliżonych z wnioskowanym wskazaniem. W związku z tym w ramach oceny skuteczności leczenia przedstawiono wyniki dla chorych z grup określonych w badaniu *TRANSFORMS* jako grupa 2a, 2b oraz 3 (szczegółową charakterystykę podgrup opisano w rozdziale 3.7.1). Wyniki pochodzące z publikacji pełnotekstowych uzupełniono o wyniki pochodzące z materiałów konferencyjnych ze względu na niepełne przedstawienie wszystkich danych dla tych podgrup.

Część danych została odczytana z wykresów, a wyniki analizy statystycznej skonfrontowane z wynikami zaprezentowanymi przez autorów publikacji. Odstąpiono od odczytu wyników z wykresów o zaburzonym skalowaniu (publikacja *Cohen 2013* – figura 5a, 5b oraz 5c: wykresy różnic między grupami).

Dla ww. grup (określanych w analizie jako SOT RRMS oraz RES RRMS) niemożliwe było przedstawienie wyników analizy bezpieczeństwa, dlatego też podjęto decyzje o przedstawieniu danych dla szerszych populacji chorych, tj. chorych w I linii leczenia (populacja RES RRMS) oraz chorych ogółem (populacja SOT RRMS).

Wyniki dla populacji SOT RRMS oraz RES RRMS przedstawiono w osobnych rozdziałach. Uznano to za właściwe, ponieważ oba wskazania są określane w obecnym Programie lekowym za pomocą odmiennych kryteriów włączenia.

### **3.7.5. 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 7.8.

Podczas analizy wykorzystano randomizowane badanie *TRANSFORMS*.

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 grup SOT RRMS, RES RRMS.

Szczegóły oceny w 5 domenach przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT włączonego do analizy wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie <i>TRANSFORMS</i>	Ocena ryzyka błędu
<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. Nie przedstawiono jednak danych demograficznych dla chorych z RES RRMS czy SOT RRMS, a stratyfikacja przeprowadzona była tylko względem ośrodka.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena ryzyka błędu jest utrudniona</li> </ul>
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..	<ul style="list-style-type: none"> <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)	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niskie ryzyko błędu</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)	<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><b>ZMIANY W OBRAZIE MRI:</b></p> <p>Wyniki badania MRI oceniali lekarze radiolodzy, którzy nie znali przydziału chorych do grup.</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <p>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.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niskie ryzyko błędu</li> </ul>

Domena	Badanie <i>TRANSFORMS</i>	Ocena ryzyka błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
<p>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)</p>	<p>Utrata chorych z badania została przedstawiona i nie była znaczna. Nie odnotowano większych różnic między analizowanymi grupami pod względem utraty.</p> <p>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 czy SOT RRMS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niskie ryzyko błędu</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		
<p>Wybiórcze raportowanie</p>	<p>Punkty końcowe raportowano prawidłowo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niskie ryzyko błędu</li> </ul>



### 3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Analizę dla fingolimodu przeprowadzono uwzględniając 2 zarejestrowane wskazania (SOT RRMS oraz RES RRMS). Analiza obu wskazań obejmowała porównanie fingolimodu względem IFN beta-1a.

Porównania wykonano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. zdarzenie niepożądane) 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 występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (**Peto OR**, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd) wykorzystywano przedstawione w publikacjach wyniki dla **współczynnika częstości** (ang. *rate ratio*) oraz hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*).

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

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej 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.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 5.**  
**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
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

### Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku dychotomicznych pozytywnych punktów końcowych, gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na różnicę na korzyść interwencji badanej.

---

Przykładowo dla punktu końcowego brak postępu niesprawności parametr OR wyniósł 9,34 (95% CI<sup>25</sup>: 0,48; 182,06), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych FIN jest 9,34 razy większa niż w grupie IFN beta.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,13 (95% CI: -0,00; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 13% większe w grupie leczonej FIN niż w grupie IFN beta. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta nie jest istotna statystycznie.

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 parametr OR wyniósł 0,43 (95% CI: 0,20; 0,91), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej FIN stanowi 43% tej szansy w grupie leczonej IFN beta. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta świadczy na przewagę grupy badanej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,16 (95% CI: -0,30; -0,03), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 16% niższe w grupie FIN niż w grupie IFN beta. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu FIN zamiast IFN beta, 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.

---

<sup>25</sup> ang. *confidence interval* – przedział ufności

---

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 współczynnik częstości wynosił 0,39 (95% CI: 0,25; 0,62). Oznacza to, że częstość rzutów w ciągu roku jest mniejsza w grupie przyjmującej FIN niż IFN beta-1a i.m., a granice przedziału ufności nie zawierające zera świadczą o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

### **3.9. Wyniki analizy skuteczności FIN vs IFN beta – porównanie bezpośrednie (populacja SOT RRMS)**

Skuteczność FIN w porównaniu z IFN beta-1a i.m. dla chorych z populacji SOT RRMS 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:

- roczna częstość rzutów;
- progresja choroby (brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS);
- zmiany w obrazie MRI:
  - liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
  - liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
  - zmiana objętości mózgu.

- grupa 2a – chorzy leczeni interferonem beta przez rok poprzedzający badanie, z chorobą o wysokiej aktywności (z  $\geq 1$  rzutem choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz  $\geq 1$  zmianą Gd (+) (lub  $\geq 9$  zmianami w sekwencji T2) na początku badania);
- grupa 2b – chorzy leczeni DMT przez rok poprzedzający badanie, z chorobą o wysokiej aktywności (z  $\geq 1$  rzutem choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz  $\geq 1$  zmianą Gd (+) (lub  $\geq 9$  zmianami w sekwencji T2) na początku badania).

---

Wyniki z publikacji *Cohen 2013* uzupełniono o dane zaprezentowano w materiałach konferencyjnych: *abstrakt+poster Havrdova 2011*.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### **3.9.1. Rzuty choroby**

#### **3.9.1.1. Roczna częstość rzutów**

Różnica między FIN a IFN beta-1a i.m. w ocenie rocznej częstości rzutów choroby w badaniu *TRANSFORMS* była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Zbliżone wyniki otrzymano w obu subpopulacjach z badania. Współczynnik ARR w grupie badanej wynosił 0,20-0,25, a w grupie kontrolnej 0,51.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 6.**  
**Roczna częstość rzutów (ARR)**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FIN		IFN beta-1a i.m.		Współczynnik częstości (95% CI)	IS
			Współczynnik (95% CI)	N	Współczynnik (95% CI)	N		
<b>ARR</b>								
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013, abstrakt+poster Havrdova 2011)</i>	12 m-cy	Chorzy wcześniej leczeni interferonem beta z chorobą o wysokiej aktywności (grupa 2a)	0,20 (0,14; 0,29)	160	0,51 (0,39; 0,68)	149	0,39 (0,25; 0,62)	TAK p<0,001 <sup>^</sup>
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013)</i>	12 m-cy	Chorzy wcześniej leczeni DMT z chorobą o wysokiej aktywności (grupa 2b)	0,25 (b/d)*	187	0,51 (b/d)*	192	b/d	TAK p<0,001**
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

<sup>^</sup>w publikacji *Cohen 2013* podano jedynie ograniczone informacje: różnica między grupami redukcji ARR wynosiła 61% oraz p-wartość<0,001

\*wartości odczytane z wykresu

\*\*w publikacji *Cohen 2013* podano, iż różnica między grupami redukcji ARR wynosiła 50%

---

## 3.9.2. Progresja choroby

### 3.9.2.1. Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS

Na podstawie danych z badania *TRANSFORMS* stwierdzono, iż w grupie FIN nie stwierdzono postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach u 94,3% chorych, a w grupie IFN beta-1a i.m. u 90,7% chorych. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 7.**  
**Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n <sup>26</sup> (%)	N	n (%)	N			
<b>Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS</b>									
<i>TRANSFORMS</i> (abstrakt+poster Havrdova 2011)	12 m-cy	Chorzy wcześniej leczeni interferonem beta z chorobą o wysokiej aktywności (grupa 2a)	151 (94,4)*	160	135 (90,6)*	149	1,74 (0,73; 4,15)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE*
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

\*w materiałach konferencyjnych *Havrdova 2011* podano wartości procentowe wraz z 95% CI na podstawie estymacji Kaplana-Meiera: 94,3 (90,7; 97,9) dla FIN oraz 90,7 (85,8; 95,5) dla IFN – na ich podstawie przyjęto liczbę n wykorzystaną do szacunków własnych; wartość parametru HR dla różnicy między grupami wyniosła 0,60 (0,26; 1,41)

<sup>26</sup> liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie



---

### 3.9.3. Zmiany w obrazie MRI

#### 3.9.3.1. Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd

W badaniu *TRANSFORMS* liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd w grupie FIN wynosiła 0,32-0,36, a w grupie IFN beta-1a i.m. wynosiła 0,68-0,82. Istotność statystyczną różnicy między grupami raportowano w subpopulacji chorych uprzednio leczonych DMT, natomiast istotności statystycznej nie uzyskano w subpopulacji chorych po leczeniu interferonem beta.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FIN		IFN beta-1a i.m.		Współczynnik częstości (95% CI)	IS
			n (95% CI)	N	n (95% CI)	N		
<b>Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd</b>								
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013, abstrakt+poster Havrdova 2011)</i>	12 m-cy	Chorzy wcześniej leczeni interferonem beta z chorobą o wysokiej aktywności (grupa 2a)	0,36 (0,20; 0,62)	143	0,68 (0,38; 1,21)	119	0,52 (0,22; 1,15)*	NIE p=0,114**
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013)</i>	12 m-cy	Chorzy wcześniej leczeni DMT z chorobą o wysokiej aktywności (grupa 2b)	0,32 (b/d)^	166	0,82 (b/d)^	156	b/d	TAK p=0,009
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

\*wartość 95% CI odczytana z wykresu (*poster Havrdova 2011*)

\*\*w publikacji *Cohen 2013* podano, jedynie ograniczone dane na wykresie oraz p-wartość=0,114

^wartości odczytane z wykresu

---

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

W obu analizowanych subpopulacjach liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w grupie FIN w badaniu *TRANSFORMS* była niższa niż w grupie IFN beta-1a i.m. Niemniej jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 9.**  
**Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FIN		IFN beta-1a i.m.		Współczynnik częstości (95% CI)	IS
			n (95% CI)	N	n (95% CI)	N		
<b>Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych</b>								
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013, abstrakt+poster Havrdova 2011)</i>	12 m-cy	Chorzy wcześniej leczeni interferonem beta z chorobą o wysokiej aktywności (grupa 2a)	1,78 (1,33; 2,38)	144	2,25 (1,65; 3,07)	121	0,79 (0,51; 1,22)*	NIE p=0,281**
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013)</i>	12 m-cy	Chorzy wcześniej leczeni DMT z chorobą o wysokiej aktywności (grupa 2b)	1,75 (b/d)^	168	2,08 (b/d)^	159	b/d	NIE p=0,371
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

\*wartość 95% CI odczytana z wykresu (*poster Havrdova 2011*)

\*\*w publikacji *Cohen 2013* podano, jedynie ograniczone dane na wykresie oraz p-wartość=0,281

^wartości odczytane z wykresu

---

### 3.9.3.3. Zmiana objętości mózgu

Ocena zmian objętości mózgu po 12 miesiącach okresu obserwacji w badaniu *TRANSFORMS* wykazała istotną statystycznie różnicę między grupą badaną a grupą kontrolną w obu analizowanych subpopulacjach. Redukcja objętości mózgu była mniejsza w grupie FIN (0,29-0,30%) względem IFN (0,42-0,43%).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 10.**  
**Zmiana objętości mózgu**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FIN		IFN beta-1a i.m.		Różnica^ (95% CI)	IS
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<b>Zmiana objętości mózgu</b>								
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013)</i>	12 m-cy	Chorzy wcześniej leczeni interferonem beta z chorobą o wysokiej aktywności (grupa 2a)	-0,29*	139	-0,42*	119	0,17 (0,00; 0,33)*	TAK p=0,049
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013)</i>	12 m-cy	Chorzy wcześniej leczeni DMT z chorobą o wysokiej aktywności (grupa 2b)	-0,30*	162	-0,43*	157	0,15 (0,00; 0,30)*	TAK p=0,049
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka</b>								

^różnica między grupami szacowana metodą najmniejszych kwadratów

\*wartości odczytane z wykresu

---

## 3.10. Wyniki analizy skuteczności FIN vs IFN beta – porównanie bezpośrednie (populacja RES RRMS)

Skuteczność FIN w porównaniu z IFN beta-1a i.m. dla chorych z populacji RES RRMS 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 (grupa 3 – RES RRMS):

- roczna częstość rzutów;
- progresja choroby (brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS);
- zmiany w obrazie MRI:
  - liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd;
  - liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
  - zmiana objętości mózgu.

Wyniki z publikacji *Cohen 2013* uzupełniono o dane zaprezentowano w materiałach konferencyjnych: *abstrakt+poster Havrdova 2011*.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 3.10.1. Rzuty choroby

#### 3.10.1.1. 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. Współczynnik ARR w grupie badanej wynosił 0,23, a w grupie kontrolnej 0,30. 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 11.**  
**Roczna częstość rzutów (ARR)**

Badanie (publikacja)	OBS	FIN		IFN beta-1a i.m.		Współczynnik częstości (95% CI)	IS
		Współczynnik (95% CI)	N	Współczynnik (95% CI)	N		
<b>ARR</b>							
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013, abstrakt+poster Havrdova 2011)</i>	12 m-cy	0,23 (0,09; 0,54)	27	0,30 (0,15; 0,63)	30	0,75 (0,24; 2,33)	NIE p=0,614 <sup>^</sup>
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>							

<sup>^</sup>w publikacji *Cohen 2013* podano jedynie ograniczone informacje: różnica między grupami redukcji ARR wynosiła 25% oraz p-wartość=0,614

### 3.10.2. Progresa choroby

#### 3.10.2.1. Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS

Na podstawie danych z badania *TRANSFORMS* stwierdzono, iż w grupie FIN u żadnego chorego nie stwierdzono postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach, a w grupie IFN beta-1a i.m. u 13,5% chorych. Na podstawie wartości parametru RD nie stwierdzono istotności statystycznej różnicy między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 12.**  
**Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS**

Badanie (publikacja)	OBS	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS</b>								
<i>TRANSFORMS (abstrakt+poster Havrdova 2011)</i>	12 m-cy	27 (100,0)*	27	26 (86,7)*	30	9,34 (0,48; 182,06)	0,13 (-0,00; 0,27)	NIE*
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>								

\*w materiałach konferencyjnych *Havrdova 2011* podano wartości procentowe wraz z 95% CI na podstawie estymacji Kaplana-Meiera: 100,0 (n/o) dla FIN oraz 86,5 (74,3; 98,8) dla IFN – na ich podstawie przyjęto liczbę n wykorzystaną do szacunków własnych; wartość parametru HR dla różnicy między grupami wyniosła 0,00 (z uwagi, iż w grupie FIN u żadnego chorego nie stwierdzono postępu niesprawności, niemożliwe było przedstawienie 95% CI dla wartości HR)



### 3.10.3. Zmiany w obrazie MRI

#### 3.10.3.1. 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 badaniu podano, iż różnica między grupami wynosiła 40%, a współczynnik częstości między grupami wynosił 0,60 (95% CI: 0,07; 4,50).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd**

Badanie (publikacja)	OBS	FIN		IFN beta-1a i.m.		Współczynnik częstości (95% CI)	IS
		n (95% CI)	N	n (95% CI)	N		
<b>Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd</b>							
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013, abstrakt+poster Havrdova 2011)</i>	<b>12 m-cy</b>	0,26 (0,06; 1,14)	23	0,44 (0,11; 1,73)	23	0,60 (0,07; 4,50)*	NIE p=0,620 <sup>^</sup>
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka</b>							

\*wartość 95% CI odczytana z wykresu (*poster Havrdova 2011*)

<sup>^</sup>w publikacji *Cohen 2013* podano jedynie ograniczone informacje: różnica między grupami wynosiła 40% oraz p-wartość=0,620

#### 3.10.3.2. 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 14.**  
**Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych**

Badanie (publikacja)	OBS	FIN		IFN beta-1a i.m.		Współczynnik częstości (95% CI)	IS
		n (95% CI)	N	n (95% CI)	N		
<b>Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych</b>							
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013, abstrakt+poster Havrdova 2011)</i>	<b>12 m-cy</b>	1,87 (0,91; 3,84)	23	5,24 (2,73; 10,05)	25	0,36 (0,13; 0,94)*	TAK p=0,038 <sup>^</sup>
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka</b>							

\*wartość 95% CI odczytana z wykresu (*poster Havrdova 2011*)

<sup>^</sup>w publikacji *Cohen 2013* podano jedynie ograniczone informacje: różnica między grupami wynosiła 64% oraz p-wartość=0,380

### 3.10.3.3. 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 15.**  
**Zmiana objętości mózgu**

Badanie (publikacja)	OBS	FIN		IFN beta-1a i.m.		Różnica <sup>^</sup> (95% CI)	IS
		% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<b>Zmiana objętości mózgu</b>							
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013)</i>	<b>12 m-cy</b>	-0,53*	23	-0,81*	25	0,28 (-0,10; 0,67)*	NIE p=0,150
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka</b>							

<sup>^</sup>różnica między grupami szacowana metodą najmniejszych kwadratów

\*wartości odczytane z wykresu

---

### 3.11. Wyniki analizy bezpieczeństwa FIN vs IFN beta – chorzy ogółem (dane dla populacji SOT RRMS)

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego opublikowanych badań klinicznych, nie odnaleziono danych dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa dla populacji SOT RRMS.

W publikacjach do badania *TRANSFORMS* wyniki przedstawiono niezależnie od tego czy chorzy przyjmowali wcześniej leczenie, jedynie w publikacji *Khatri 2014* 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.

Biorąc pod uwagę powyższe, dane dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa zaprezentowano z badania *TRANSFORMS* (publikacja *Cohen 2010*) dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy, w odniesieniu do następujących kategorii punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 3.11.1. Zgony

Analizując wszystkich chorych ogółem włączonych do badania *TRANSFORMS* nie odnotowano żadnych zgonów w grupie FIN ani w grupie IFN beta-1a i.m. w czasie 12 miesięcy leczenia.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

---

**Tabela 16.**  
**Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORMS (Cohen 2010)</i>	12 m-cy	Zgon	0 (0,0)	429	0 (0,0)	431	n/o	0,0 (-0,005; 0,005)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.11.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u niewielkiego odsetka chorych w obu grupach (7,0% w grupie FIN vs 5,8% w grupie IFN beta-1a i.m.). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORMS (Cohen 2010)</i>	12 m-cy	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	30 (7,0)	429	25 (5,8)	431	1,22 (0,71; 2,11)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

#### 3.11.2.1. Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W badaniu *TRANSFORMS* nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami w ocenie częstości występowania ciężkich zakażeń herpeswirusami.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 18.**  
**Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORMS (Cohen 2010)</i>	12 m-cy	Zakażenie herpeswirusami	1 (0,2)	429	1 (0,2)	431	1,00 (0,06; 16,11)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

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

W badaniu *TRANSFORMS* nie wykazano istotnych różnic między grupami w ocenie częstości występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), tj. czerniak, rak podstawnokomórkowy skóry czy rak piersi.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 19.**

**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</i> (Cohen 2010)	12 m-cy	Czerniak (w tym <i>in situ</i> )	3 (0,7)	429	0 (0,0)	431	7,46 (0,77; 71,89)	0,01 (-0,002; 0,02)	NIE
	12 m-cy	Rak podstawnokomórkowy skóry	3 (0,7)	429	1 (0,2)	431	3,03 (0,31; 29,23)	0,005 (-0,004; 0,01)	NIE
	12 m-cy	Rak piersi (w tym <i>in situ</i> )	2 (0,5)	429	0 (0,0)	431	7,44 (0,46; 119,16)	0,005 (-0,003; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.11.2.2. Ciężkie zaburzenia serca

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania ciężkich zaburzeń serca. Ciężką bradykardię oraz blok przedsionkowo-komorowy raportowano u marginalnego odsetka chorych (<1%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORMS (Cohen 2010)</i>	12 m-cy	Bradykardia lub bradykardia zatokowa		2 (0,5)	429	0 (0,0)	431	7;44 (0;46; 119;16)	0;005 (-0;003; 0;01)	NIE
	12 m-cy	Blok przedsionkowo-komorowy	1. stopnia	1 (0,2)	429	0 (0,0)	431	7;42 (0;15; 374;13)	0;002 (-0;004; 0;009)	NIE
			2. stopnia	1 (0,2)	429	0 (0,0)	431	7;42 (0;15; 374;13)	0;002 (-0;004; 0;009)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3.11.2.3. Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W badaniu *TRANSFORMS* w żadnej z grup (FIN lub IFN beta-1a i.m.) nie stwierdzono wystąpienia ciężkiej duszności w czasie 12 miesięcy terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**  
**Częstość występowania ciężkich 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				
<i>TRANSFORMS (Cohen 2010)</i>	12 m-cy	Duszność	0 (0,0)	429	0 (0,0)	431	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE	
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3.11.2.4. Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit

W badaniu *TRANSFORMS* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania ciężkiego zapalenia wyrostka robaczkowego.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

**Tabela 22.**  
**Częstość występowania ciężkich 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			
<i>TRANSFORMS</i> (Cohen 2010)	12 m-cy	Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	429	2 (0,5)	431	0,14 (0,01; 2,17)	-0,005 (-0,01; 0,003)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.11.3. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości chorych w badaniu *TRANSFORMS*, tj. 86,0% w grupie FIN oraz u 91,6% w grupie IFN beta-1a i.m. Różnica między grupami była istotna statystycznie na niekorzyść grupy kontrolnej. Z wszystkich raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych 87-90% charakteryzowało się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach 5,6% oraz 3,7% chorych, odpowiednio w grupach FIN i IFN beta-1a i.m.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**  
**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</i> (Cohen 2010)	12 m-cy	Zdarzenia niepożądane ogółem	369 (86,0)	429	395 (91,6)	431	0,56 (0,36; 0,87)	-0,06 (-0,10; -0,01)	17 (10; 100)	TAK
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	24 (5,6)	429	16 (3,7)	431	1,54 (0,80; 2,94)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

#### 3.11.3.1. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W badaniu *TRANSFORMS* w ocenie chorych ogółem nie wykazano istotnych różnic między grupami w ocenie częstości występowania zakażeń herpeswirusami.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 24.**  
**Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORMS (Cohen 2010)</i>	12 m-cy	Zakażenie herpeswirusami	9 (2,1)	429	12 (2,8)	431	0,75 (0,31; 1,79)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

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

W badaniu *TRANSFORMS* częstość występowania zmian melanocytowych była zbliżona pomiędzy grupami i wynosiła około 6%.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

**Tabela 25.**  
**Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele 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 (Cohen 2010)</i>	12 m-cy	Znamię melanocytowe	28 (6,5)	429	24 (5,6)	431	1,18 (0,67; 2,08)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

### 3.11.3.3. Zaburzenia psychiczne

W badaniu *TRANSFORMS* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w ocenie częstości występowania depresji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania zaburzeń psychicznych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORMS (Cohen 2010)</i>	12 m-cy	Depresja	21 (4,9)	429	32 (7,4)	431	0,64 (0,36; 1,13)	-0,03 (-0,06; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									



### 3.11.3.4. Zaburzenia serca

W grupie chorych przyjmujących FIN wystąpiły 3 przypadki bradykardii objawowej o łagodnym do umiarkowanym nasileniu. Zdarzenia wystąpiły po podaniu pierwszej dawki interwencji badanej, objawy ustąpiły w ciągu 24 godzin, bez zastosowania leczenia. W publikacji *Cohen 2010* nie podano informacji o wystąpieniu tego zdarzenia w grupie IFN beta-1a i.m.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 27.**  
**Częstość występowania zaburzeń serca**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORMS (Cohen 2010)</i>	12 m-cy	Bradykardia objawowa	3 (0,7)	429	0 (0,0)	431	7,46 (0,77; 71,89)	0,01 (-0,002; 0,02)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.11.3.5. Zaburzenia układu nerwowego

W badaniu *TRANSFORMS* częstość występowania zaburzeń układu nerwowego była zbliżona w grupach FIN i 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 28.**  
**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			
<i>TRANSFORMS (Cohen 2010)</i>	12 m-cy	Ból głowy	99 (23,1)	429	88 (20,4)	431	1,17 (0,85; 1,62)	0,03 (-0,03; 0,08)	NIE
		Zawroty głowy (ang. dizziness)	24 (5,6)	429	21 (4,9)	431	1,16 (0,63; 2,11)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.11.3.6. Zaburzenia oka

W grupie chorych przyjmujących FIN wystąpiły 2 przypadki obrzęku płamki. W grupie IFN beta-1a i.m. nie wystąpiło żadne zdarzenie niepożądane z grupy zaburzeń oka. W publikacji *Cohen*

2010 nie podano informacji o wystąpieniu tego zdarzenia w grupie IFN beta-1a i.m.. Odnotowano również, iż średnia ostrość wzroku i grubość siatkówki były zbliżone w grupie badanej oraz kontrolnej. Wartości te nie uległy zmianie w czasie 12 miesięcy obserwacji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 29.**  
**Częstość występowania zaburzeń oka**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORMS (Cohen 2010)</i>	12 m-cy	Obrzęk płamki	2 (0,5)	429	0 (0,0)	431	7,44 (0,46; 119,16)	0,005 (-0,003; 0,01)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.11.3.7. Zaburzenia naczyniowe

W badaniu *TRANSFORMS* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w ocenie częstości występowania nadciśnienia tętniczego. Podano również informację, iż zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, nie wystąpiły omdlenia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 30.**  
**Częstość występowania zaburzeń naczyniowych**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>TRANSFORMS (Cohen 2010)</i>	12 m-cy	Nadciśnienie tętnicze	16 (3,7)	429	8 (1,9)	431	2,05 (0,87; 4,84)	0,02 (-0,003; 0,04)	NIE
		Omdlenie	0 (0,0)	429	0 (0,0)	431	n/o	0,00 (-0,005; 0,005)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.11.3.8. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W badaniu *TRANSFORMS* częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia u chorych otrzymujących FIN oraz chorych otrzymujących IFN beta-1a i.m. była zbliżona. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości przez okres 12 miesięcy. Najczęściej raportowanym zdarzeniem z tej grupy było zapalenie

nosogardzieli stwierdzone w obu grupach u ponad 20% chorych. W grupie chorych przyjmujących FIN, po pierwszym miesiącu obserwacji odnotowano łagodny spadek (o 2-3%) natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>, ang. *forced expiratory volume in 1 second*), jednak w późniejszym okresie leczenia nie stwierdzono zwiększenia redukcji FEV<sub>1</sub>. W całym okresie obserwacji nie stwierdzono zmian objętości płuc lub zdolności dyfuzyjnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**  
**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 (Cohen 2010)	12 m-cy	Zapalenie nosogardzieli	88 (20,5)	429	88 (20,4)	431	1,01 (0,72; 1,40)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
		Grypa	29 (6,8)	429	32 (7,4)	431	0,90 (0,54; 1,52)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	31 (7,2)	429	27 (6,3)	431	1,17 (0,68; 1,99)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		Kaszel	20 (4,7)	429	16 (3,7)	431	1,27 (0,65; 2,48)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
		Duszność	8 (1,9)	429	7 (1,6)	431	1,15 (0,41; 3,20)	0,002 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.11.3.9. Zaburzenia żołądka i jelit

Zdarzenia takie jak biegunka oraz nudności wystąpiły u mniej niż 10% chorych, zarówno w grupie badanej FIN jak i w grupie kontrolnej IFN beta-1a i.m.

Poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

**Tabela 32.**  
**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 (Cohen 2010)	12 m-cy	Biegunka	32 (7,5)	429	21 (4,9)	431	1,57 (0,89; 2,78)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE
		Nudności	40 (9,3)	429	29 (6,7)	431	1,43 (0,87; 2,35)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE
<b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b>									

### 3.11.3.10. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Spośród zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ból mięśni i ból stawów raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 3,3% vs 10,2% oraz 2,8% vs 5,6%). Ból pleców i ból kończyn wystąpiły w obu grupach u zbliżonego odsetka chorych (odpowiednio 6,1% vs 5,3% oraz 4,9% vs 6,5%).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 33.**  
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 (Cohen 2010)	12 m-cy	Ból mięśni	14 (3,3)	429	44 (10,2)	431	0,30 (0,16; 0,55)	-0,07 (-0,10; -0,04)	15 (10; 25)	TAK
		Ból pleców	26 (6,1)	429	23 (5,3)	431	1,14 (0,64; 2,04)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Ból stawów	12 (2,8)	429	24 (5,6)	431	0,49 (0,24; 0,99)	-0,03 (-0,05; -0,001)	34 (20; 1000)	TAK
		Ból kończyn	21 (4,9)	429	28 (6,5)	431	0,74 (0,41; 1,33)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

### 3.11.3.11. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w ocenie częstości występowania zakażeń dróg moczowych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 34.**  
Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
TRANSFORMS (Cohen 2010)	12 m-cy	Zakażenie dróg moczowych	26 (6,1)	429	22 (5,1)	431	1,20 (0,67; 2,15)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE	
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

### 3.11.3.12. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W grupie FIN objawy grypopodobne oraz gorączka występowały znamienne statystycznie rzadziej niż w grupie IFN beta-1a i.m. Zdarzenia te wystąpiły u mniej niż 5% chorych w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej odpowiednio aż u 36,9% oraz 17,9% osób. Co świadczy o tym, że FIN jest terapią znacznie bezpieczniejszą w tym zakresie. Zmęczenie raportowano u niemal identycznego odsetka chorych w obu grupach (10,3% vs 10,4%).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**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 (Cohen 2010)	12 m-cy	Objawy grypopodobne	15 (3,5)	429	159 (36,9)	431	0,06 (0,04; 0,11)	-0,33 (-0,38; -0,29)	4 (3; 4)	TAK
		Gorączka	18 (4,2)	429	77 (17,9)	431	0,20 (0,12; 0,34)	-0,14 (-0,18; -0,10)	8 (6; 10)	TAK
		Zmęczenie	44 (10,3)	429	45 (10,4)	431	0,98 (0,63; 1,52)	-0,002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

### 3.11.3.13. Badania diagnostyczne

Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT, ang. *alanine aminotransferase*) wystąpił istotnie statystycznie częściej w grupie FIN w porównaniu z grupą kontrolną. W obu grupach odsetek chorych, u których zaobserwowano to zdarzenie był stosunkowo niewielki (6,5% vs 1,9%). Limfocytopenię raportowano wyłącznie u 1 chorego w grupie FIN, a w grupie IFN beta-1a i.m. u żadnego chorego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 36.**  
**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 (Cohen 2010)	12 m-cy	Wzrost aktywności ALAT	28 (6,5)	429	8 (1,9)	431	3,69 (1,66; 8,20)	0,05 (0,02; 0,07)	20 (14; 50)	TAK
		Limfocytopenia	1 (0,2)	429	0 (0,0)	431	7,42 (0,15; 374,13)	0,002 (-0,004; 0,009)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

### 3.12. Wyniki analizy bezpieczeństwa FIN vs IFN beta – I linia leczenia (dane dla populacji 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). Analizowany okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.

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.

#### 3.12.1. 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 37.**  
**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>										

### 3.12.1.1. 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 38.**  
**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>										

### 3.12.1.2. 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 39.**  
**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			
<i>TRANSFORMS (Khatri 2014)</i>	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

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i> )	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>									

### 3.12.1.3. 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 40.**

#### **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			
<i>TRANSFORMS (Khatri 2014)</i>	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>									

### 3.12.1.4. 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 41.**  
**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
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna									

### 3.12.1.5. 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 42.**  
**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)	TAK
		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
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna										

### 3.12.1.6. 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 43.**  
**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)	TAK
		Gorączka	6 (3,3)	183	40 (21,9)	183	0,12 (0,05; 0,29)	-0,19 (-0,25; -0,12)	6 (4; 9)	TAK
		Zmęczenie	18 (9,8)	183	18 (9,8)	183	1,00 (0,50; 1,99)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3.12.1.7. 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 44.**  
**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)	TAK
<b>GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna</b>										

### 3.13. Długookresowa ocena terapii fingolimodem

W celu przedstawienia pełnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa stosowania fingolimodu, również w dłuższym okresie obserwacji, do analizy dodatkowo włączono przedłużenie badania *TRANSFORMS*. Na jego podstawie przeprowadzono ocenę stosowania FIN w okresie obserwacji wynoszącym 54 miesiące (publikacja *Cohen 2016*) oraz okresu obserwacji wynoszącego 96 miesięcy (poster konferencyjny *Cree 2017*).

W ramach przedłużenia chorych oceniano w podziale na pierwotnie przypisane leczenie. Z uwagi na kryterium interwencji, analizie poddano wyłącznie grupę chorych otrzymujących FIN w dawce 0,5 mg przez cały okres trwania badania. Warto dodać, iż dla najdłuższego okresu obserwacji (96 miesięcy), do analizy nie włączano chorych z początkowym wynikiem sprawności EDSS <2 punktów, co wyklucza chorych z niewielkim postępem niesprawności.

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę przedłużenia badania *TRANSFORMS* na podstawie włączonych do analizy źródeł.

**Tabela 45**  
**Charakterystyka przedłużenia badania *TRANSFORMS***

METODYKA
<p><b>Długoterminowe przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i>, opisanego szczegółowo w załączniku 7.6.1.1</b></p> <p><u>Publikacja <i>Cohen 2016</i>:</u></p> <p>Do przedłużenia badania włączono 1027 (91,5%) z 1123 chorych, którzy zostali włączeni do badania <i>TRANSFORMS</i>. W czasie przedłużenia badania chorzy przyjmujący dotychczas <b>FIN 0,5 mg (N=356)</b> oraz FIN 1,25 mg (N=330) kontynuowali terapię tą samą dawką. Chorzy z grupy IFN beta-1a zostali ponownie zrandomizowani do grup FIN 0,5 mg (N=167) lub FIN 1,25 mg (N=174) i otrzymywali te terapie w sposób zaślepiony. Od momentu wprowadzenia poprawek do protokołu w 2009 roku wszyscy chorzy otrzymywali FIN w dawce 0,5 mg, aż do ukończenia przedłużonej części badania.</p> <p><u>Poster konferencyjny <i>Cree 2017</i>:</u></p> <p>Do przedłużenia badania włączono 745 (66,3%) z 1123 chorych, którzy zostali włączeni do badania <i>TRANSFORMS</i>. Liczebność grup wynosiła: FIN 0,5 mg N=247, FIN 1,25 mg N=244, IFN beta-1a N=254.</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak – wyniki dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy grupami zostały przedstawione dla populacji ITT z głównej części badania;</p> <p><b>Sponsor:</b> Novartis Pharma;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 172 (18 państw);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p><u>Publikacja <i>Cohen 2016</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4,5 lat (54 miesiące).</li> </ul> <p><u>Poster konferencyjny <i>Cree 2017</i>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 96 miesięcy.</li> </ul>
Utrata chorych
<p>Według danych z publikacji <i>Cohen 2016</i>, w czasie 54 miesięcy przedłużenia badania utracono łącznie 255 (24,3%) z 1027 chorych.</p>

W grupie FIN 0,5 mg: 75 (21,1%) z 356 chorych: 31 (8,7%) – wycofanie zgody na udział w badaniu, 22 (6,2%) – wystąpienie zdarzeń niepożądanych, 13 (3,7%) – nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, 7 (2,0%) – niezadowolająca skuteczność leczenia, po 1 (0,3%) – nieprawidłowe wyniki testów oraz utrata z okresu obserwacji.

W grupie FIN 1,25 mg: 85 (25,8%) z 330 chorych: 26 (7,9%) – wycofanie zgody na udział w badaniu, 21 (6,4%) – wystąpienie zdarzeń niepożądanych, 14 (4,2%) – nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, 13 (3,9%) – niezadowolająca skuteczność leczenia, 1 (0,3%) – utrata z okresu obserwacji, 4 (1,2%) – brak dalszego występowania stanu zdrowia wymagającego leczenia badanym lekiem, po 3 (0,9%) – naruszenie protokołu badania oraz problemy administracyjne.

W grupie IFN beta-1a/ FIN 0,5 mg: 44 (26,3%) z 167 chorych: 15 (9,0%) – wycofanie zgody na udział w badaniu, 7 (4,2%) – wystąpienie zdarzeń niepożądanych, 4 (2,4%) – nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, 9 (5,4%) – niezadowolająca skuteczność leczenia, 3 (1,8%) – utrata z okresu obserwacji, po 2 (1,2%) – brak dalszego występowania stanu zdrowia wymagającego leczenia badanym lekiem oraz nieprawidłowe wyniki testów, po 1 (0,6%) – problemy administracyjne oraz zgon.

W grupie IFN beta-1a/ FIN 1,25 mg: 51 (29,3%) z 174 chorych: 12 (6,9%) – wycofanie zgody na udział w badaniu, 19 (10,9%) – wystąpienie zdarzeń niepożądanych, 13 (7,5%) – nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, 4 (2,3%) – niezadowolająca skuteczność leczenia, 2 (1,2%) – utrata z okresu obserwacji, 1 (0,6%) – powody administracyjne.

#### POPULACJA

- ukończenie badania *TRANSFORMS*;
- początkowy wynik w skali EDSS  $\geq 2$  punkty (poster konferencyjny *Cree 2017*).

#### DANE DEMOGRAFICZNE\*

Parametr		Grupa FIN 0,5 mg	
		<i>Cohen 2016</i>	<i>Cree 2017</i>
Liczba chorych		356	247
Mężczyźni, n (%)		121 (34,0)	81 (32,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]		36,5 (8,7)	38,9 (8,3)
Czas od pojawienia się pierwszych objawów do randomizacji, średnia (SD) [lata]		7,3 (6,2)	8,4 (6,5)
Liczba rzutów, średnia (SD)	W poprzednim roku	1,5 (1,3)	b/d
	W poprzednich 2 latach	2,3 (2,3)	2,2 (1,3)
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)		2,2 (1,3)	3,09 (1,04)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Ogółem	202 (56,7)	168 (68,0)
	Octan glatirameru	42 (11,8)	b/d
	Interferon beta	180 (50,6)	b/d
	Natalizumab	2 (<0,1)	b/d
Liczba chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczanych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>1</sub> -zależnych, n (%) / N		244 (68,7) / 355	b/d
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>1</sub> -zależnych, średnia (SD)		1,0 (3,0)	b/d
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>2</sub> -zależnych, średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]		5,18 (6,93)	b/d
Znormalizowana objętość mózgu, średnia (SD) [cm <sup>3</sup> ]		1523,9 (82,8)	b/d
Wynik testu dziewięciu kołków (9-HPT, ang. <i>9-Hole Peg Test</i> ), średnia (SD)		b/d	24,31 (12,47)
Wynik testu 25 kroków (T25FWT, ang. <i>25-foot Walking Test</i> ), średnia (SD)		b/d	7,66 (9,43)

## INTERWENCJA

### Interwencja badana:

- fingolimod 0,5 mg raz na dobę, p.o.:
  - grupa FIN 0,5 mg;
  - grupa IFN beta-1a/FIN 0,5 mg;
- fingolimod 1,25 mg raz na dobę, p.o. (grupa nieuwzględniona w analizie z uwagi na niespełnianie kryterium interwencji):
  - grupa FIN 1,25 mg;
  - grupa IFN beta-1a/FIN 1,25 mg.

Od momentu wprowadzenia poprawek do protokołu w 2009 roku wszyscy chorzy otrzymywali FIN w dawce 0,5 mg, aż do ukończenia przedłużonej części badania.

Mediana czasu ekspozycji na lek w grupach w całym okresie obserwacji w publikacji *Cohen 2016* wynosiła około 3,5 lata:

- grupa FIN 0,5 mg – 1083 dni (mediana 1282 dni);
- grupa FIN 1,25 mg – 1015 dni (mediana 1273 dni);
- grupy IFN beta-1a/FIN 0,5 mg i IFN beta-1a/FIN 1,25 mg – 1012 dni (mediana 1271 dni).

\*przedstawiono wyłącznie dla chorych z grupy FIN 0,5 mg; punkt początkowy przedłużenia zdefiniowano jako ostatnią ocenę chorego przed podaniem pierwszej dawki leku w fazie przedłużenia

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa długookresowego stosowania fingolimodu. Na podstawie publikacji *Cohen 2016* skuteczność analizowano uwzględniając wszystkich chorych rozpoczynających leczenie FIN 0,5 mg w badaniu *TRANSFORMS* (N=429), a profil bezpieczeństwa uwzględniając wyłącznie chorych włączonych do przedłużenia tego badania (N=356). W celu uniknięcia błędów, w przypadku niskiej jakości wykresów, odstąpiono od odczytu wyniku. W oparciu o informacje zawarte na posterze konferencyjnym *Cree 2017*, oceniono skuteczność terapii w grupie 247 chorych.

### 3.13.1. Wyniki długookresowej analizy skuteczności FIN

Oceniano następujące punkty końcowe:

- rzuty choroby (roczna częstość rzutów, brak potwierdzonego rzutu choroby);
- progresja choroby (postęp niesprawności potwierdzony po 3 miesiącach na podstawie EDSS, postęp niesprawności potwierdzony po 6 miesiącach na podstawie EDSS, zmiana wyniku EDSS, zmiana wyniku MSFC<sup>27</sup>, potwierdzona poprawa sprawności);
- zmiany w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, zmiana objętości mózgu).

<sup>27</sup> złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*)

W poniższej tabeli przedstawiono definicje powyższych punktów końcowych z publikacji *Cohen 2016* oraz posteru konferencyjnego *Cree 2017*.

**Tabela 46.**  
**Definicje, punktów końcowych na podstawie badań włączonych do analizy dodatkowej**

Punkt końcowy	Definicja
Rzuty choroby	<p><b>Roczną częstość rzutów</b> definiowano jako liczbę potwierdzonych rzutów choroby w czasie.</p> <p><b>Rzut</b> choroby definiowano jako wystąpienie nowych objawów neurologicznych, pogorszenie w już stwierdzonych lub ponowne ich wystąpienie trwające co najmniej 24 godziny bez gorączki (&lt;37,5 stopni Celsjusza) lub zakażenia.</p> <p>Informacje na temat kierunku zmian oraz istotności klinicznej podano w rozdziale 3.7.2</p>
Zmiany w obrazie MRI	<p>MRI przeprowadzono wg wystandaryzowanych procedur a następnie analizowano je w centralnym ośrodku analitycznym.</p> <p>W badaniu oceniano liczbę ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz liczbę nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, a także zmianę objętości mózgu.</p> <p>Informacje na temat kierunku zmian oraz istotności klinicznej podano w rozdziale 3.7.2.</p>
Progresja choroby	<p><u>Oceniano brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS.</u></p> <p>Postęp niesprawności definiowano jako:</p> <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.</li> </ul> <p>W badaniu oceniano złożoną skalę stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC). Nie podano definicji skali. Oceniano wynik z-score.</p> <p>Według danych literaturowych skala składa się z oceny sprawności kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się (test przejścia 25 stóp), sprawności kończyn górnych (zwłaszcza ręk) (test 9 patyczków) oraz oceny czynności poznawczych (ocena czasu rytmicznego dodawania bodźców słuchowych) [7].</p> <p>Kierunek zmian: Im niższy wynik tym większe uszkodzenie układu nerwowego.</p> <p>Istotność kliniczna: Zgodnie z danymi pochodzącymi z przeglądu <i>Meyer-Moock 2014</i> [17], za klinicznie istotną zmianę w skali MSFC przyjmuje się zmianę wyniku o 15-20% (w zależności od przytoczonego badania).</p> <p>W materiałach konferencyjnych <i>Cree 2017</i> oceniano potwierdzoną poprawę sprawności w 2 wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzona poprawa sprawności na podstawie EDSS: potwierdzona po 6 miesiącach redukcja o co najmniej 1,0 pkt w skali EDSS jeśli początkowy EDSS wynosił od 2,0 do 5,0 pkt lub redukcja o co najmniej 0,5 pkt w skali EDSS jeśli początkowy EDSS wynosił co najmniej 5,5 pkt;</li> <li>• rozszerzona potwierdzona poprawa sprawności na podstawie EDSS, 9-HPT lub T25FWT, definiowana jako spełnienie co najmniej 1 z poniższych kryteriów:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej 20% redukcja wyniku testu 9-HPT;</li> <li>• co najmniej 20% redukcja wyniku testu T25FWT;</li> <li>• co najmniej 1,0-punktowa redukcja w skali EDSS.</li> </ul> </li> </ul>

Przedstawiono wyniki wyłącznie dla najdłuższego okresu obserwacji.

Na podstawie dostępnych wyników jednoznacznie można wskazać utrzymującą się długookresową skuteczność terapii. W 54. miesiącu trwania badania, roczna częstość rzutów

była niewielka i współczynnik ARR wynosił 0,16 rzutów/rok. Postęp niesprawności potwierdzony po 6 miesiącach na podstawie EDSS raportowano u 17% chorych. Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd wynosiła 0,3, a liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych wynosiła 0,9.

Po 96 miesiącach obserwacji potwierdzoną poprawę sprawności na podstawie EDSS stwierdzono u 37% chorych, a rozszerzoną potwierdzoną poprawę sprawności na podstawie EDSS, 9-HPT lub T25FWT u 52% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 47.**  
**Długookresowa skuteczność FIN**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN	
			Wynik	N
<b>Rzuty choroby</b>				
<i>TRANSFORMS (Cohen 2016)</i>	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	ARR, współczynnik (95% CI)	0,16 (0,12; 0,19)	429
	54 miesiące	Brak potwierdzonego rzutu choroby	253 (59,0)	429
<b>Progresja choroby</b>				
<i>TRANSFORMS (Cohen 2016)</i>	54 miesiące	Postęp niesprawności potwierdzony po 3 miesiącach na podstawie EDSS, n (%)	94 (21,9)	429
		Postęp niesprawności potwierdzony po 6 miesiącach na podstawie EDSS, n (%)	73 (17,0)	429
		Zmiana wyniku EDSS względem wartości początkowej, średnia (SD)	0,16 (1,09)	429
		Zmiana wyniku MSFC względem wartości początkowej, średnia (SD)	0,07 (0,45)	429
<i>TRANSFORMS (poster konferencyjny Cree 2017)</i>	96 miesięcy	Potwierdzona poprawa sprawności na podstawie EDSS, n (%)	91 (36,8) <sup>^</sup>	247
		Rozszerzona potwierdzona poprawa sprawności na podstawie EDSS, 9-HPT lub T25FWT, n (%)	128 (51,8) <sup>^</sup>	247

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN	
			Wynik	N
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>				
<b>TRANSFORMS (Cohen 2016)</b>	<b>54 miesiące</b>	<b>Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, średnia (SD)</b>	0,9 (2,7)	429
	<b>42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)</b>	<b>Brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, n (%)</b>	136 (42,0)	324*
	<b>54 miesiące</b>	<b>Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, średnia (SD)</b>	0,3 (1,1)	429
		<b>Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, n (%)**</b>	266 (87,2)	305*
		<b>Zmiana objętości mózgu, średnia (mediana) [%]</b>	-1,01 (-0,80)	301

^w materiałach konferencyjnych dla potwierdzonej poprawy sprawności na podstawie EDSS oraz rozszerzonej potwierdzonej poprawy sprawności na podstawie EDSS, 9-HPT lub T25FWT podano następujące odsetki: 36,9% oraz 52,0%; W tabeli podano odsetki na podstawie oszacowań własnych, względniejących podane w źródle odsetki oraz liczbę chorych w grupie. Nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności

\*N=liczba chorych z dostępnymi obrazami z badania MRI, nadającymi się do oceny

\*\*w tym chorzy, u których występowały ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd w obrazach T1-zależnych w którymkolwiek punkcie czasowym w okresie od 12. miesiąca do końca badania, nawet jeśli nie były dostępne dla tych chorych wyniki MRI dla wszystkich punktów czasowych

### 3.13.2. Wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa FIN

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- częstość występowania zgonów;
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla okresu obserwacji obejmującego wyłącznie przedłużenie badania, tj. od 13. tygodnia do ostatniej obserwacji chorego, analizowane w publikacji *Cohen 2016*. W okresie tym zdarzenia niepożądane raportowano u znaczącej większości chorych (94,7%), w tym najczęściej było to zapalenie nosogardzieli (31,5%) oraz limfocytopenii / obniżenia stężenia limfocytów (21,9%). Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 15,4% chorych, w tym najczęściej był to rak podstawnokomórkowy skóry



(1,7%). Powyższe wyniki wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa FIN podczas jego wieloletniego stosowania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 48.**  
**Długookresowy profil bezpieczeństwa FIN**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN	
			n (%)	N
<b>Zgony</b>				
<i>TRANSFORMS (Cohen 2016)</i>	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Zgony ogółem	0 (0,0)	356
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
<i>TRANSFORMS (Cohen 2016)</i>	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	55 (15,4)	356
		Zdarzenia niepożądane ogółem	337 (94,7)	356
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>TRANSFORMS (Cohen 2016)</i>	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Zakażenia o ciężkim nasileniu	14 (3,9)	356
		Zakażenie herpeswirusami	36 (10,1)	356
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>				
<i>TRANSFORMS (Cohen 2016)</i>	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Ciężki rak podstawno-komórkowy skóry	6 (1,7)	356
		Rak podstawno-komórkowy skóry	7 (2,0)	356
		Ciężki rak piersi	2 (0,6)	356
		Rak płaskonabłonkowy skóry	1 (0,3)	356
		Rak trzustki	1 (0,3)	356
		Nowotwór odbytu	1 (0,3)	356
		Rak nabłonka jajnika	1 (0,3)	356
		Nieczerniakowy rak skóry	1 (0,3)	356
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
<i>TRANSFORMS (Cohen 2016)</i>	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Ciężki rzut MS	4 (1,1)	356
		Ból głowy	69 (19,4)	356
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
<i>TRANSFORMS (Cohen 2016)</i>	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Ciężka kamica żółciowa	4 (1,1)	356
		Hepatotoksyczność (spełnienie kryteriów zasady Hy'a)	1 (0,3)	356
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>				
		Ciężkie zapalenie pęcherza	2 (0,6)	356

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN	
			n (%)	N
<i>TRANSFORMS</i> (Cohen 2016)	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Zakażenie dróg moczowych	40 (11,2)	356
		Cięża, połóg i okres okołoporodowy		
<i>TRANSFORMS</i> (Cohen 2016)	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Ciężkie samoistne poronienie	2 (0,6)	356
		Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
<i>TRANSFORMS</i> (Cohen 2016)	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Ciężkie złamanie kończyny dolnej	2 (0,6)	356
		Ciężki wypadek drogowy	2 (0,6)	356
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>TRANSFORMS</i> (Cohen 2016)	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Zapalenie nosogardzieli	112 (31,5)	356
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	38 (10,7)	356
		Grypa	36 (10,1)	356
		Kaszel	33 (9,3)	356
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>TRANSFORMS</i> (Cohen 2016)	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Ból pleców	35 (9,8)	356
Badania diagnostyczne				
<i>TRANSFORMS</i> (Cohen 2016)	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Limfocytopenia / obniżona liczba limfocytów	78 (21,9)	356

### 3.14. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2015 roku [57] oraz na podstawie dokumentu *EPAR* z 2017 roku [58].

Badania kliniczne dla fingolimodu wskazują na jego skuteczność w zakresie redukcji częstości rzutów choroby o około 50%, a także redukcji ryzyka postępu niesprawności względem placebo. W porównaniu z interferonem beta-1a agencja zwraca uwagę na zbliżoną skuteczność leków w ocenie ryzyka postępu niesprawności.

Ryzyko związane ze stosowaniem fingolimodu związane jest w szczególności z efektem utrzymywania immunosupresji podczas długiej terapii. Jako potencjalne ryzyko uznaje się występowanie zakażeń, raka podstawnokomórkowego, limfopenii/leukopenii, bradyarytmii,

nadciśnienia tętniczego oraz zwiększonego poziomu transaminaz wątrobowych. Wszystkie potencjalne ryzyka są odpowiednio monitorowane, włączając w to zakażenia oportunistyczne jak również PML.

W ramach *Assessment report* w 2015 roku agencja analizowała zmianę zapisu wskazania dla fingolimodu, która potencjalnie mogła spowodować rozszerzenie populacji docelowej. Zgodnie z definicją, populacja rozpatrywana przez EMA jest zbieżna z populacją docelową w niniejszym raporcie, tj. dotyczy chorych na RRMS o wysokiej aktywności pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej 1 lekiem DMT oraz chorych na RES RRMS. Przy czym EMA chorobę aktywną postanowiła definiować poprzez odpowiednią ocenę kliniczną oraz obrazową (EMA zrezygnowała z określenia liczby rzutów oraz zmian w obrazie MRI jako twardego kryterium, niemniej jednak wysoką aktywność choroby dla populacji SOT RRMS definiowała uprzednio poprzez wystąpienie co najmniej 1 rzutu choroby oraz co najmniej 1 zmiany Gd (+) (lub 9 zmian w sekwencji T2) w obrazie MRI).

Analitycy EMA zwracają uwagę, iż wcześniejsze wdrożenie leczenia fiingolimodem stanowi potencjalny wzrost ekspozycji na lek, a tym samym wzrost ryzyka występowania działań niepożądanych (w szczególności ryzyka zakażeń). Jednocześnie w przypadku poszerzenia wskazania, lek ten w dalszym ciągu pozostaje terapią drugiej linii, a zatem jego profil bezpieczeństwa nie będzie istotnie się różnił.

Podsumowując EMA wskazała na wyraźne dowody potwierdzające korzyści ze stosowania produktu Gilenya® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego. Zaletę leku stanowi również doustna droga podania. Jednak ze względu na profil bezpieczeństwa fingolimod należy stosować wyłącznie u chorych nieskutecznie leczonych co najmniej 1 lekiem modyfikującym przebieg choroby lub u chorych na RES RRMS. Ponadto jak wskazuje Agencja, należy uważnie monitorować czynność serca u wszystkich chorych po podaniu pierwszej dawki.

EMA uznała, że **korzyści płynące ze stosowania produktu Gilenya® przewyższają ryzyko.**

### 3.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa fingolimodu została przeprowadzona na podstawie 21 dokumentów dotyczących fingolimodu:

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya®;*
- *FDA 2018;*
- *URPLWMiPB 2017;*
- *URPLWMiPB 2015a;*
- *URPLWMiPB 2015b;*
- *URPLWMiPB 2013;*
- *URPLWMiPB 2012a;*
- *URPLWMiPB 2012b;*
- *URPLWMiPB 2012c;*
- *PRAC 2018;*
- *PRAC 2017a;*
- *PRAC 2017b;*
- *PRAC 2017c;*
- *PRAC 2016;*
- *PRAC 2015a;*
- *PRAC 2015b;*
- *PRAC 2015c;*
- *PRAC 2013a;*
- *PRAC 2013b;*
- *PRAC 2012;*
- dane z *ADRReports*.

### **3.15.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL**

#### **3.15.1.1. 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>28</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-godzinym 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

---

<sup>28</sup> elektrokardiogram

---

w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym monitorowaniem (co najmniej obserwacją chorego do następnego dnia).

U chorych leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki inwersji załamka T. Jeśli wystąpi inwersja załamka T, lekarz powinien sprawdzić, czy nie towarzyszą jej przedmiotowe lub podmiotowe objawy niedokrwienia mięśnia sercowego. W przypadku podejrzenia niedokrwienia mięśnia sercowego, zaleca się konsultację kardiologiczną.

Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca produkt leczniczy Gilenya® nie powinien być stosowany u chorych z blokiem zatokowo-przedsionkowym, 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 z zatrzymaniem krążenia w wywiadzie, niekontrolowanym nadciśnieniem lub ciężkim bezdechem sennym, 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 lub diltiazem) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca (np. iwabradyna, 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**

W badaniu dotyczącym wpływu dawek 1,25 mg lub 2,5 mg fingolimodu w stanie stacjonarnym na odstęp QT, przy utrzymującym się ujemnym efekcie chronotropowym, leczenie fingolimodem powodowało wydłużenie QTcI, z górną granicą 90% CI  $\leq 13,0$  ms. Brak jest związku pomiędzy dawką lub ekspozycją na fingolimod a wydłużeniem QTcI. Brak jest jednoznacznych danych o zwiększonej częstości występowania odchyień w QTcI, bądź to bezwzględnych, bądź zmian względem stanu wyjściowego, związanych z leczeniem fingolimodem.

Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc w badaniach w stwardnieniu rozсіяnym, ale chorzy

---

z ryzykiem wydłużenia odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych. Należy unikać stosowania produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc u chorych z istotnymi czynnikami ryzyka, na przykład hipokaliemią lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT.

### **Działania immunosupresyjne**

Fingolimod ma działanie immunosupresyjne, które sprawia, że chorzy są podatni na ryzyko zakażenia, w tym zakażeń oportunistycznych, które mogą być śmiertelne oraz zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Lekarze powinni starannie monitorować pacjentów, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W przypadku podejrzenia ryzyka, należy rozważyć zakończenie leczenia na podstawie oceny lekarza dokonywanej w każdym indywidualnym przypadku

### **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, w tym zakażeń oportunistycznych. U chorych leczonych fingolimodem należy stosować skuteczne metody diagnozowania i skuteczne strategie terapeutyczne w razie wystąpienia objawów zakażenia. Podczas oceny stanu chorego z podejrzeniem zakażenia, które może być ciężkie, należy rozważyć skierowanie chorego do lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zakażeń. 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), niekiedy śmiertelnego, występujące po około 2-3 latach leczenia, chociaż dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany. 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).

Od czasu uzyskania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, podczas leczenia fingolimodem zgłaszano występowanie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii. PML jest zakażeniem oportunistycznym wywoływanym przez wirus Johna Cunninghama (JCV, ang. *John Cunningham virus*), mogącym powodować zgon lub ciężką niepełnosprawność. Przypadki PML występowały po około 2-3 latach monoterapii bez wcześniejszej ekspozycji na natalizumab. Jednak dokładny związek z czasem trwania leczenia jest nieznany. Inne przypadki PML wystąpiły u chorych, którzy byli wcześniej leczeni natalizumabem i w takim

przypadku związek z PML jest znany. PML może wystąpić wyłącznie przy obecności zakażenia JCV. Wykonując badania na obecność JCV należy pamiętać, że nie analizowano wpływu limfopenii na dokładność badań na obecność przeciwciał przeciwko JCV u chorych leczonych fingolimodem. Należy również zauważyć, że ujemny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko JCV nie wyklucza możliwości późniejszego zakażenia JCV. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy uzyskać wyjściowy wynik badania MRI (zazwyczaj wykonanego w ciągu ostatnich 3 miesięcy), dla późniejszego porównania. Podczas rutynowego badania MRI (wykonywanego zgodnie z krajowymi i lokalnymi zaleceniami) lekarze powinni zwracać uwagę na zmiany sugerujące PML. MRI może być częścią wzmożonego monitorowania u chorych uznanych za osoby ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast wykonać badanie MRI w celach diagnostycznych i wstrzymać leczenie fingolimodem aż do wykluczenia PML.

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 płamki**

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. 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 płamki.

Chorzy z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz chorzy na cukrzycę podlegają zwiększonemu ryzyku wystąpienia obrzęku płamki. 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 gamma-glutamylotransferaza (GGT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT, *ang. aspartate aminotransferase*). W badaniach klinicznych u 8,0% chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg odnotowano co najmniej 3-krotny wzrost ALAT powyżej górnej granicy normy (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>) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO, ang. *diffusion capacity for carbon monoxide*). Zmiany te obserwowano poczynając od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Gilenya® u chorych na ciężką chorobę układu oddechowego, zwłóknienie płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

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

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

### **Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi**

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Gilenya® u chorych zmieniających leczenie z teryflunomidu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na leczenie fingolimodem. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy Gilenya®, należy uwzględnić jego

okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale także zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny chorego (tj. cytopenii).

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

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

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

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

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

### **Jednoczesne podawanie z silnymi lekami indukującymi cytochrom P450**

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

---

## Nowotwory skóry

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Gilenya® zgłaszano występowanie przypadków raka podstawnokomórkowego i innych nowotworów skóry, w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla. Dlatego też zaleca się czujną obserwację pod kątem zmian skórnych oraz dokonanie medycznej oceny skóry w chwili rozpoczęcia leczenia, a następnie co 6 do 12 miesięcy, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną. W razie stwierdzenia podejrzanych zmian, chorego należy skierować do lekarza dermatologa.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, chorych leczonych fingolimodem należy przestrzec przed ekspozycją na światło słoneczne bez ochrony skóry. Chorzy ci nie powinni otrzymywać jednocześnie fototerapii promieniowaniem ultrafioletowym B lub fotochemioterapii klasycznej z wykorzystaniem doustnych psoralenów (PUVA, ang. *Psoralen Ultra-Violet A*).

## Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia)

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u niektórych chorych przerywających leczenie fingolimodem obserwowano rzadko nawrót aktywności choroby. Należy uwzględnić prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu chorego.

## 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, chociaż pełna regeneracja może u niektórych chorych trwać znacznie dłużej. Rozpoczęcie 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.

Należy również zachować ostrożność przy przerywaniu leczenia w związku z ryzykiem wystąpienia efektu z odbicia. W razie konieczności przerwania leczenia produktem Gilenya®, należy w tym czasie monitorować stan chorych pod kątem wystąpienia objawów właściwych dla efektu z odbicia.

---

---

### Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym wymagany jest negatywny wynik testu ciążowego, należy również udzielić informacji dotyczących poważnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya®. Ponieważ eliminacja produktu leczniczego Gilenya® z organizmu trwa około dwa miesiące od przerwania leczenia, ryzyko dla płodu może utrzymywać się w tym okresie, wymagając dalszego stosowania antykoncepcji.

Kobieta nie powinna zajść w ciążę podczas leczenia i zaleca się stosowanie czynnej antykoncepcji. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas przyjmowania fingolimodu, zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Gilenya®.

Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych fingolimodu u niemowląt karmionych piersią, kobiety przyjmujące produkt leczniczy Gilenya nie powinny karmić piersią.

#### 3.15.1.2. 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 49.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Gilenya® 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 kryptokokowe*, PML*	Częstość nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak podstawnokomórkowy	Często
	Czerniak złośliwy <sup>^</sup>	Niezbyt często
	Chłoniak <sup>**</sup> , rak kolczystokomórkowy <sup>^</sup>	Rzadko
	Mięsak Kaposiego <sup>^</sup>	Bardzo rzadko
	Rak z komórek Merkla <sup>**</sup>	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia, leukopenia	Często
	Małopłytkowość	Niezbyt często
	Obrzęki obwodowe <sup>**</sup>	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy po rozpoczęciu leczenia <sup>**</sup>	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 <sup>^^</sup>	Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	Często
	Obrzęk płamki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy	Często
	Inwersja załamka T <sup>**</sup>	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 <sup>**</sup>	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk, łysienie, świąd	Często

	Fingolimod	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
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
	Zmniejszenie liczby neutrofilów	Częstość nieznana

\*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

^kategoria częstości i ocena ryzyka zostały ustalone na podstawie szacunkowej ekspozycji ponad 24 000 chorych na fingolimod w dawce 0,5 mg we wszystkich badaniach klinicznych

^^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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gilenya®* [54]

### 3.15.1.3. 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 rozlanych zakażeń herpeswirusami, w tym przypadków śmiertelnych, nawet po stosowaniu dawki 0,5 mg.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, np. wirusami (np. wirusem ospy wietrznej i półpaśca, wirusem JC wywołującym postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, wirusem opryszczki pospolitej, grzybami (np. kryptokokami, w tym kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych) lub bakteriami (np. atypowymi mykobakteriami), z których część była śmiertelna.

### **Obrzęk plamki**

W badaniach klinicznych w MS obrzęk plamki występował u 0,5% chorych leczonych FIN w dawce 0,5 mg oraz u 1,1% pacjentów leczonych większą dawką 1,25 mg. Większość tych przypadków miała miejsce w czasie pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Niektórzy chorzy zgłaszali takie objawy jak nieostre widzenie lub pogorszenie ostrości wzroku, natomiast u innych chorych obrzęk plamki był bezobjawowy i został rozpoznany podczas rutynowego badania okulistycznego. Obrzęk plamki na ogół ulegał poprawie lub ustępował samoistnie po przerwaniu leczenia fingolimodem. Nie oceniano ryzyka rzutu po wznowieniu leczenia.

Częstość występowania obrzęku plamki jest zwiększona u chorych na MS i z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie (17% u chorych z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka w porównaniu do 0,6% bez takiego wywiadu). Stosowanie produktu leczniczego Gilenya® u chorych na MS i cukrzycę, chorobą związaną ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku plamki, nie było badane. W badaniach klinicznych dotyczących przeszczepów nerek, do których włączono chorych z cukrzycą, leczenie fingolimodem w dawce 2,5 mg i 5 mg spowodowało 2-krotne zwiększenie częstości występowania obrzęku plamki.

### **Bradyarytmia**

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych w MS maksymalne spowolnienie częstości akcji serca obserwowano w czasie 6 godzin od rozpoczęcia leczenia i oznaczało ono zmniejszenie średniej częstości akcji serca o 12-13 uderzeń na minutę po podaniu produktu leczniczego Gilenya® w dawce 0,5 mg. U chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya® 0,5 mg częstość

---

akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę obserwowano rzadko. Średnia częstość akcji serca powracała do stanu wyjściowego w czasie miesiąca przewlekłego leczenia. Bradykardia była na ogół bezobjawowa, jednak u niektórych chorych występowały łagodne lub umiarkowane objawy obejmujące niedociśnienie, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i/lub kołatania serca, które ustępowały w czasie pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia.

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

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

### **Ciśnienie krwi**

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

---

wymagać podania leków przeciwnadciśnieniowych lub odstawienia produktu leczniczego Gilenya®.

### **Czynność wątroby**

U chorych na MS leczonych fingolimodem zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych w MS u 8,0% oraz 1,8% chorych leczonych fingolimodem 0,5 mg wystąpił bezobjawowy wzrost aktywności ALAT w surowicy krwi odpowiednio o  $\geq 3x$  GGN (górną granicę normy) i  $\geq 5x$  GGN. U niektórych chorych ponowny wzrost aktywności transaminaz wątrobowych miał miejsce po wznowieniu leczenia, potwierdzając istnienie związku z produktem leczniczym. W badaniach klinicznych, wzrost aktywności ALAT odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w czasie pierwszych 12 miesięcy. Aktywność ALAT w surowicy powróciła do normy w czasie około 2 miesięcy po odstawieniu produktu leczniczego Gilenya®. U niewielkiej liczby chorych (N=2 przy dawce 0,5 mg) ze wzrostem aktywności ALAT  $\geq 5x$  GGN, którzy kontynuowali fingolimodem, aktywność enzymów wróciła do normy po około 5 miesiącach.

### **Zaburzenia układu nerwowego**

W badaniach klinicznych miały miejsce rzadkie zdarzenia dotyczące układu nerwowego u chorych leczonych fingolimodem w dawce 5,0 mg lub 1,25 mg, w tym udary niedokrwienne i krwotoczne oraz nietypowe zaburzenia neurologiczne, takie jak incydenty zbliżone do ostrego rozsianego 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. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano także pewne przypadki chłoniaków z komórek T.

## 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.

### 3.15.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

W dokumencie z 2018 roku 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 plamki**

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

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

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

---



---

### Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

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

### Zaburzenia w obrębie układu oddechowego

Podczas stosowania fingolimodu obserwowano zależne od dawki zmniejszenie 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 2 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.

### **Nowotwory skóry**

Występowanie przypadków raka podstawnkomórkowego skóry i czerniaka złośliwego jest skorelowane z przyjmowaniem fingolimodu przez chorych. W 2-letnim badaniu klinicznym z grupą kontrolną PLC, częstość występowania raka podstawnkomórkowego skóry wynosiła 2% w grupie FIN 0,5 mg oraz 1% w grupie PLC. W badaniach porejestracyjnych zaobserwowano również przypadki raka z komórek Merkla. 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 podstawnokomórkowy (1% w grupie FIN). Przed wprowadzeniem leku do obrotu raportowano przypadki zaburzeń naczyniowych i chłoniaka, jednak ich związek ze stosowaniem fingolimodu nie został udowodniony.

### 3.15.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach wydanych przez URPLW MiPB

#### URPLW MiPB 2017

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie wydanym przez URPLW MiPB w 2017 roku stosowanie fingolimodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, w tym polimorficznej arytmii komorowej. W związku z tym w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych z zaburzeniami serca wprowadzono następujące przeciwwskazania:

- chorzy z zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dusznicą bolesną, udarem, przemijającymi atakami niedokrwienymi, niewyrównaną niewydolnością serca (wymagającą natychmiastowego leczenia) lub niewydolnością serca klasy III/IV wg NYHA (ang. *New York Heart Association*) w ciągu 6 miesięcy poprzedzających leczenie;
-

- chorzy z ciężkimi arytmiami serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, prokainamidem, dyzopiramidem) i klasy III (blokerami kanału potasowego, np. amiodaronem, sotalolem, ibutyliDEM, dofetyliDEM);
- chorzy z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia z zespołem chorego węzła zatokowego, jeśli nie dokonano u nich wszczepienia rozrusznika serca;
- chorzy z wyjściowym odstępem QTc  $\geq 500$  milisekund.

### **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. Podejrzenie PML zostało postawione w oparciu o wyniki rutynowego badania MRI mózgu, a następnie zostało potwierdzone dodatnim wynikiem badania na obecność JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym. Leczenie fingolimodem natychmiast przerwano, a u chorego do tej pory nie odnotowano żadnych klinicznych objawów podmiotowych lub przedmiotowych związanych z PML. Zaleca się, aby lekarze przepisujący lek zachowali ostrożność w związku z ryzykiem rozwoju PML leczonych fingolimodem. W przypadku wystąpienia PML należy przerwać leczenie.

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.

---

### 3.15.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

W dokumencie PRAC z kwietnia 2018 r. zwrócono uwagę na konieczność monitorowania w ramach PSUR<sup>29</sup> przypadków chłoniaków z komórek T oraz zmian demielinizacyjnych imitujących guz mózgu (TDL, ang. *tumefactive demyelinating lesions*).

Zgodnie z dokumentem PRAC z października 2017 r. zalecono uwzględnienie w ChPL współistniejących zaburzeń serca jako przeciwwskazania do stosowania fingolimodu oraz dodanie informacji na temat jego działania immunosupresyjnego. Ponadto podkreślono konieczność skierowania chorego do specjalisty z zakresu chorób zakaźnych w przypadku wystąpienia u niego zakażenia, a także pouczenia chorych o zalecanym unikaniu ekspozycji na światło słoneczne bez ochrony skóry, niestosowaniu wraz z leczeniem fototerapii promieniowaniem ultrafioletowym B lub fotochemioterapii PUVA. Opisano również przypadki wystąpienia raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla.

W dokumencie PRAC z września 2017 r. zwrócono uwagę ryzyko nawrotu aktywności choroby po przerywaniu leczenia fingolimodem. W przypadku gdy przerwanie leczenia jest konieczne chorych należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów nawrotu aktywności MS. Natomiast zgodnie z dokumentami z października 2016 r. oraz z lutego 2017 r. do ChPL należy dodać informacje o stosowaniu fingolimodu w ciąży, ryzyku działania teratogennego, ryzyku wystąpienia małopłytkowości oraz mięsaka Kaposiego.

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.

<sup>29</sup> ang. *Periodic Safety Update Report* – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa

### 3.15.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [55] 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 lipca 2018 r.

**Tabela 50.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych fingolimodem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 201	Półpasiec (583), zakażenia układu moczowego (335), zapalenie płuc (266), zakażenie (176), zapalenie nosogardzieli (169), zapalenie oskrzeli (160), grypa (120), zapalenie zatok (112), PML (111)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 167	Rak podstawno-komórkowy (177), rak piersi (116), czerniak złośliwy (102)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 434	Limfopenia (808), leukopenia (403), neutropenia (108)
Zaburzenia układu immunologicznego	239	Nadwrażliwość (63), zespół zapalny w przebiegu powrotu prawidłowej odpowiedzi zapalnej (49), choroba układu immunologicznego (28)
Zaburzenia endokrynologiczne	62	Niedoczynność tarczycy (20), guzki tarczycy (11), nadczynność tarczycy (8)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	428	Utrata apetytu (130) odwodnienie (62), cukrzyca (27)
Zaburzenia psychiczne	1 231	Depresja (338), splątanie (169), stany lękowe (162), bezsenność (110)
Zaburzenia układu nerwowego	5 064	<b>Nawroty stwardnienia rozsianego (1 667), uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (770), ból głowy (681)</b>
Zaburzenia w obrębie oka	1 932	Obrzęk płamki żółtej (701), zamazany obraz (484), pogorszenie wzroku (441)
Zaburzenia ucha i błędnika	243	Zawroty głowy (124), ból ucha (30), szumy uszne (28)



Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zaburzenia serca	1 992	Bradykardia (564), blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia (369), blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (231), kołatanie serca (235)
Zaburzenia naczyniowe	747	Nadciśnienie (292), niedociśnienie (129), krwotok (31)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 194	Duszność (530), kaszel (271), ból jamy ustno-gardłowej (105)
Zaburzenia żołądka i jelit	1 525	Nudności (522), biegunka (280), wymioty (247)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	433	Choroba wątroby (60), zaburzenie czynności wątroby (48), uszkodzenie komórek wątroby (37), hipertransaminazemia (37)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 086	Wysypka (227), łysienie (148), świąd (133)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 349	Słabość mięśni (306), ból pleców (300), ból kończyn (246)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	460	Nietrzymanie moczu (53), zatrzymanie moczu (51), częstomocz (47), chromaturia (42)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	243	Samoistne poronienie (110), normalne urodzenie (ang. <i>normal newborn</i> ) (45), przedwczesny poród (22)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	247	Dysplazja nabłonka szyjki macicy (39), krwotok z pochwy (21), brak miesiączki (16)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	67	Ubytek przegrody międzykomorowej (7), wrodzona wada serca (4), ślepota barw (3), zespół Turner'a (3), ubytek przegrody przedsionkowo-komorowej (3)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>3 780</b>	<b>Zmęczenie (829), zaburzenia chodu (482), złe samopoczucie(375)</b>
Badania diagnostyczne	<b>5 144</b>	<b>Zmniejszona liczba limfocytów (1 336), zmniejszona liczba białych krwinek (737), obniżone tętno (704)</b>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 615	Upadki (350), przepisanie zbyt małej dawki (259), nieodpowiedni schemat dawkowania leków (132)
Uwarunkowania społeczne	21	Trudności z wykonywaniem codziennych czynności (10), osoba leżąca (2), osoba poruszająca się na wózku (2)
Procedury medyczne i chirurgiczne	14	Aborcja (3)
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	10	Jakość produktu (3), właściwości fizyczne produktu (2), problem z określeniem potencjału dawki produktu (ang. <i>product measured potency issue</i> ) (2), niedrożność urządzenia (2)

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (5 144), zaburzeń układu nerwowego (5 064), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3 780) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (3 201).

### 3.15.6. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

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

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

**Tabela 51.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Gilenya®**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9 721
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2 368
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3 280
Zaburzenia układu immunologicznego	936
Zaburzenia endokrynologiczne	184
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 662
Zaburzenia psychiczne	6 119
Zaburzenia układu nerwowego	<b>21 865</b>
Zaburzenia w obrębie oka	6 141
Zaburzenia ucha i błędnika	1 117
Zaburzenia serca	5 516
Zaburzenia naczyniowe	2 870
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4 725
Zaburzenia żołądka i jelit	7 370
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	887
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 471
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7 283
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 819
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	825

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	881
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	153
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>19 180</b>
Badania diagnostyczne	<b>16 998</b>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	6 820
Uwarunkowania społeczne	84
Procedury medyczne i chirurgiczne	169
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	70

U chorych leczonych produktem leczniczym Gilenya® najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia układu nerwowego (21 865), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (19 180) oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (16 998).

## Ograniczenia

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

- spośród wszystkich alternatywnych terapii modyfikujących przebieg choroby możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego na podstawie randomizowanego badania klinicznego jedynie dla FIN vs IFN beta-1a i.m. Dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących je z fingolimodem w populacji docelowej (warto podkreślić, że pomimo ograniczenia przeprowadzono w analizie bezpośrednie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną – zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*);
- część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie danych z materiałów konferencyjnych oraz analiz *post-hoc*, należy więc traktować je z ostrożnością, zostały one jednak włączone z uwagi na specyficzną wąską populację docelową zdefiniowaną w analizie na potrzeby dostosowania się do obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce;
- w ramach analizy bezpieczeństwa wykonanie porównania bezpośredniego FIN względem komparatorów w populacjach SOT RRMS oraz 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 (dla wskazania RES RRMS) oraz dla chorych ogółem (dla wskazania SOT RRMS). Ocena ta była możliwa jedynie w przypadku FIN vs IFN beta-1a i.m. Należy przy tym zaznaczyć, iż w analizie przedstawiono szeroką ocenę bezpieczeństwa fingolimodu w populacji chorych ogółem obejmującą pełne wskazanie rejestracyjne dla fingolimodu, a także uzupełniono dane na podstawie informacji odnalezionych w bazach dodatkowych;

- w badaniu *TRANSFORMS* około 45% chorych nie przyjmowała wcześniej leczenia przeciw RRMS, dlatego też wyniki oceny bezpieczeństwa dla wskazania SOT RRMS należy traktować z ostrożnością;
- w badaniu *TRANSFORMS* w przypadku chorych ogółem częstość rzutów w roku poprzedzającym badanie wynosiła 1,6 w grupie FIN oraz 1,5 w grupie IFN beta-1a i.m., natomiast w badaniu uczestniczyli również chorzy, u których nie występowały ogniska demielinizacyjne Gd (+) – około 65% chorych, a informacje na temat występowania nowych lub powiększających się zmian w sekwencji T2 nie były dostępne. W badaniu uczestniczyli zarówno chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, jak i nieleczeni. Brak wystarczających danych uniemożliwił zakwalifikowanie wszystkich chorych z badania, jako chorych o wysokiej aktywności choroby. Dlatego też zdecydowano o przedstawieniu w analizie skuteczności danych wyłącznie dla wyselekcjonowanych grup (w badaniu jako grupy 2a, 2b i 3). W publikacjach nie odnaleziono danych demograficznych dla powyższych grup, wiadomo, jednakże iż kwalifikowano do nich chorych spełniających kryteria odpowiadające zapisom we wnioskowanym programie lekowym (dokładne definicje ww. grup podano w rozdziale 3.7.1 oraz 7.6.1.1);
- porównanie FIN względem IFN beta-1a i.m. w badaniu *TRANSFORMS* przedstawiono w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Niemożliwe było przeprowadzenie porównania względem komparatorów w dłuższym okresie obserwacji, niemniej jednak uzupełniające dane z przedłużenia badania *TRANSFORMS* pozwoliły na ocenę stosowania FIN w kilkuletniej perspektywie (54 i 96 miesięcy);
- część danych w analizie została odczytana z wykresów, a wyniki analizy statystycznej zostały skonfrontowane z wynikami zaprezentowanymi przez autorów publikacji. Niemniej jednak dla niektórych wyników odstępiono od odczytu z wykresów, z uwagi na zaburzone skalowanie (publikacja *Cohen 2013* – figura 5a, 5b oraz 5c: wykresy różnic między grupami);

[Redacted content]

## **Podsumowanie i wnioski końcowe**

W ramach analizy klinicznej oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia fingolimodem w populacji SOT RRMS oraz RES RRMS. Jako technologie alternatywne w przypadku obu populacji wskazano interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru oraz teryflunomid. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dane, które pozwoliły na porównanie na podstawie badania RCT opiniowanej technologii medycznej wyłącznie z interferonem beta.

---

## **SOT RRMS – porównanie bezpośrednio fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m.**

### **Ocena skuteczności**

W ramach populacji SOT RRMS analizowano chorych na podstawie wyników z randomizowanego badania *TRANSFORMS* w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

[REDACTED]

W analizie skuteczności FIN względem IFN beta-1a i.m. wykazano istotną statystycznie przewagę fingolimodu w ocenie rocznej częstości rzutów (w grupie FIN współczynnik rzutów był około 2-krotnie niższy niż w grupie IFN beta-1a i.m.). W odniesieniu do progresji choroby, nie stwierdzono znaczącej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (brak postępu niesprawności potwierdzony po 3 miesiącach na podstawie EDSS występował u zbliżonego odsetka chorych w grupie kontrolnej oraz w grupie badanej – 94% vs 91%).

Ocena zmian w obrazie MRI wykazała, iż ogniska demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd występowały rzadziej u osób leczonych fingolimodem niż u przyjmujących interferon beta. Istotność statystyczną wyników raportowano jedynie w subpopulacji chorych wcześniej leczonych DMT (grupa 2b z badania *TRANSFORMS*). Natomiast statystycznie istotną przewagę fingolimodu w ocenie objętości mózgu po 12 miesiącach okresu obserwacji, wykazano w obu analizowanych subpopulacjach (zarówno leczonych uprzednio DMT jak i leczonych wyłącznie IFN beta). Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy grupami w ocenie częstości występowania nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, jednakże wyniki wskazywały tendencję na korzyść fingolimodu (mniejsza średnia liczba zmian).

### **Ocena bezpieczeństwa**

Ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa dla populacji SOT RRMS (subpopulacja chorych w badaniu), wyniki FIN vs IFN beta-1a i.m.

---

---

przedstawiono dla populacji chorych ogółem na podstawie badania *TRANSFORMS* w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej w czasie 12 miesięcy obserwacji nie odnotowano żadnych zgonów. W ocenie ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, a ich występowanie raportowano u niewielkiego odsetka w obu grupach (6-7%). Znaczącą statystycznie przewagę fingolimodu nad interferonem beta-1a i.m. stwierdzono w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, bólu mięśni, bólu stawów, objawów grypopodobnych oraz gorączki. Szczególną uwagę warto zwrócić na objawy grypopodobne oraz gorączkę, które wystąpiły w grupie FIN u mniej niż 5% chorych, natomiast w grupie kontrolnej odpowiednio aż u 36,9% oraz 17,9% osób. Świadczy to o znacznie bezpieczniejszym profilu FIN w tym zakresie. Znamienne statystycznie częściej w grupie FIN raportowano wyłącznie wzrost aktywności ALAT, jednak w obu grupach odsetek chorych, u których wystąpiło to zdarzenie był stosunkowo niewielki (6,5% vs 1,9%). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

### **RES RRMS – porównanie bezpośrednio fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m.**

#### **Ocena skuteczności**

Analizę skuteczności dla populacji RES RRMS przeprowadzono na podstawie danych dla subpopulacji z badania *TRANSFORMS* (w badaniu grupa 3) w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Wyniki z tej grupy przedstawiono na podstawie danych z publikacji *Cohen 2013* oraz materiałów konferencyjnych (abstrakt+poster *Havrdova 2011*).

Analiza rocznej częstości rzutów przeprowadzona na podstawie danych z badania *TRANSFORMS* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy leczeniem fingolimodem a interferonem beta-1a i.m. Różnica redukcji ARR pomiędzy grupami wynosiła 25%, można zatem przypuszczać, że nie wykazanie statystycznie istotnej różnicy między grupami wynikało z niewielkiej liczebności grup.

W ocenie progresji choroby w badaniu *TRANSFORMS* nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną w częstości występowania braku postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS.

---

---

Istotne różnice na korzyść fingolimodu stwierdzono również w ocenie zmian w obrazie MRI, stanowiących ważne punkty końcowe w badaniach klinicznych (ich ocena służy jako wskaźnik predykcyjny postępu niesprawności u chorych). Dla porównania FIN vs IFN beta-1a i.m. w badaniu *TRANSFORMS* odnotowano znaczącą statystycznie przewagę interwencji badanej w ocenie liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych. Różnica pomiędzy grupami wyniosła 64%, co świadczy o dużej sile interwencji. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy FIN i IFN beta-1a i.m. w odniesieniu do liczby ognisk demielinizacyjnych po wzmocnieniu Gd oraz zmiany objętości mózgu po 12 miesiącach okresu obserwacji.

### Ocena bezpieczeństwa

Ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa dla populacji RES RRMS, analizę przeprowadzono na szerszej grupie uprzednio nieleczonych chorych w populacji ogólnej RRMS (I linia leczenia) z badania *TRANSFORMS*, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

W grupie chorych leczonych w I linii możliwa była wyłącznie ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Dla większości zidentyfikowanych punktów końcowych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Istotną statystycznie przewagę fingolimodu odnotowano dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (83,6% vs 94,0%), bólu mięśni, objawów grypopodobnych, gorączki. Różnice częstości występowania objawów grypopodobnych (5% vs 45%) oraz gorączki (3% vs 22%) świadczyły o znacząco korzystniejszym profilu bezpieczeństwa fingolimodu.

Znamienną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść grupy kontrolnej stwierdzono dla oceny częstości występowania wzrostu aktywności ALAT, jednak w obu grupach odsetek był stosunkowo niewielki (9,3% vs 2,2%).

### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono także dane z *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gilenya®*, ostrzeżenia i komunikaty wydane przez PRAC, FDA, URPLW MiPB oraz dane z baz WHO UMC oraz *ADRReports*. W dokumentach tych najczęściej zwraca się uwagę na występowanie zaburzeń rytmu serca (bradyarytmia, blok przedsionkowo-komorowy, odstęp QT), zwiększenie ryzyka zakażeń w wyniku leczenia fingolimodem, zaburzenia czynności wątroby (wzrost aktywności enzymów wątrobowych), występowanie

---



---

przypadków PML, zwiększenie ryzyka wystąpienia obrzęku płamki, a także przypadki raka podstawnokomórkowego skóry i czerniaka złośliwego.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w bazie *ADRReports* były zdarzenia z kategorii zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (5 144), zaburzeń układu nerwowego (5 064), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3 780) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (3 201).

### **Długookresowa ocena stosowania fingolimodu**

Na podstawie przedłużenia badania *TRANSFORMS* oceniono wykazano utrzymującą się skuteczność FIN. Wskazują na to wyniki dotyczące rocznej częstości rzutów: 0,16, czy też wyniki zmian w obrazie MRI. Potwierdzają to również wyniki dla częstości występowania postępu niesprawności na podstawie EDSS dla okresu obserwacji wynoszącego 54 miesięcy oraz potwierdzonej poprawy sprawności dla 96-miesięcznego okresu obserwacji.

Analiza długookresowego bezpieczeństwa wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa FIN podczas jego wieloletniego stosowania.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

EMA wskazała na wyraźne dowody potwierdzające korzyści ze stosowania produktu Gilenya® w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego. Zaletę leku stanowi również doustna droga podania. Jednak ze względu na profil bezpieczeństwa fingolimod należy stosować wyłącznie u chorych nieskutecznie leczonych co najmniej 1 lekiem modyfikującym przebieg choroby lub u chorych na RES RRMS. Ponadto jak wskazuje Agencja, należy uważnie monitorować czynność serca u wszystkich chorych po podaniu pierwszej dawki.

EMA uznała, że **korzyści płynące ze stosowania produktu Gilenya® przewyższają ryzyko.**

### **Wnioski**

Analiza skuteczności fingolimodu względem interferonu beta wykazała przewagę fingolimodu względem interferonu beta dla kluczowych efektów zdrowotnych, zarówno w populacji SOT RRMS, jak i RES RRMS. Ponadto analiza bezpieczeństwa wykazała, że FIN charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż IFN beta. Dodatkowe wyniki wieloletniego stosowania FIN świadczą o utrzymującej się skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest

---

---

stosowanie fingolimodu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną opcję terapeutyczną o korzystnym profilu bezpieczeństwa, w leczeniu chorych we wnioskowanej populacji docelowej.

## Dyskusja

Wyniki uzyskane 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 wykonanego porównania bezpośredniego opartego na wynikach badania RCT w 12-miesięcznym okresie obserwacji, stwierdzono wyższą skuteczność FIN względem IFN beta-1a i.m. Ponadto wyniki wieloletniego stosowania FIN świadczą o utrzymującej się skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

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 – w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa dla chorych ogółem z badania *TRANSFORMS*, jako średnią w przypadku oceny wyników dla subpopulacji z badania RCT (populacja SOT RRMS: grupa 2a i 2b; populacja RES RRMS: grupa 3 i chorzy w I linii). Szczegółowa ocena znajduje się w rozdziale 3.7.3.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki dla populacji SOT RRMS i RES RRMS oparte zostały na badaniu randomizowanym. Ponadto, w ramach oceny skuteczności obu populacji możliwe było wykorzystanie jedynie wyników dla podgrup chorych z badania, a podgrupa chorych z RES RRMS była niewielka. 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 również oceniona została jako średnia. Do analizy skuteczności włączono dane wyłącznie dla subpopulacji z badania *TRANSFORMS*, ponieważ ponad połowa chorych uczestniczących w tym badaniu nie przyjmowała wcześniej leczenia na RRMS lub nie stwierdzono u nich zmian w obrazie MRI

---

(przyjęto, iż niewłaściwym byłoby przeprowadzenie wnioskowania na podstawie danych dla chorych ogółem w badaniu, których charakterystyka ciężkości choroby oraz wcześniejszego leczenia odbiega od zdefiniowanej populacji docelowej). Dzięki uwzględnieniu wyodrębnionych podgrup definicje populacji SOT RRMS oraz RES RRMS w badaniach były spójne oraz odpowiadają pełnemu wskazaniu uwzględnionemu w ramach wnioskowanego programu lekowego, rozszerzonego o kryteria określone w niniejszej analizie. W analizie profilu bezpieczeństwa konieczne było przyjęcie założenia, że wyniki dla szerszych populacji będą podobne jak dla chorych SOT RRMS oraz RES RRMS (ocena bezpieczeństwa dla wszystkich chorych ogółem oraz dla chorych w I linii leczenia z badania *TRANSFORMS*). Ekstrapolacja wyników wiąże się z pewnym ograniczeniem, co może wpływać na ocenę wiarygodności wyników uzyskanych dla tego porównania.

Dla niniejszej analizy stwierdzono niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych dla populacji SOT RRMS lub RES RRMS, odnaleziono 4 rekordy opisujące badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane), oraz 3 badania trwające, rekrutujące chorych. Celem wymienionych badań jest porównanie FIN względem innych DMT (ang. *disease modifying therapy* – terapia modyfikująca przebieg choroby) (2 badania określone jako RCT – porównanie względem octanu glatirameru oraz fumaranu dimetylu, 1 badanie jako eksperymentalne, otwarte – porównanie względem IFN beta-1a oraz 1 badanie jako obserwacyjne – porównanie profilu bezpieczeństwa względem innych DMT).

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 niespełnianie 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 opracowań wtórnych o najwyższej jakości, świadczy jednoznacznie o udowodnionej skuteczności fingolimodu w leczeniu chorych na RRMS. W przeglądzie *Tramacere 2015* [45] 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 rzutom choroby. W przeglądzie *Hegen 2016*

[35], zwrócono jednak 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 21 włączonych do analizy przeglądów systematycznych są zbliżone oraz spójne z wnioskowaniem analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Co więcej, w niektórych z przeglądów autorzy odnosili się również do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fingolimodu u chorych w populacji SOT RRMS oraz RES RRMS (przegląd *Huisman 2017* oraz *Torkildsen 2016*).

Wyniki analizy klinicznej zostały oparte przede wszystkim na porównaniu z jednym ze zdefiniowanych dla fingolimodu komparatorów (interferonem beta). Nie odnaleziono badań randomizowanych umożliwiających bezpośrednie porównanie z pozostałymi komparatorami: peginterferonem beta-1a, fumaranem dimetylu, teryflunomidem oraz octanem glatirameru. **Niemniej jednak na podstawie odnalezionego badania *TRANSFORMS* możliwe było wykonanie bezpośredniego porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Uznano zatem za wystarczające przedstawienie wyników z tego badania porównującego FIN względem INF beta, w szczególności biorąc pod uwagę, iż wszelkiego rodzaju porównania pośrednie oraz zestawienia badań jednoramiennych (dla pozostałych komparatorów) będą stanowić źródła dowodów o znacząco niższej jakości oraz ograniczonej wiarygodności (nieporównywalnej do porównania bezpośredniego). Tym bardziej, iż również w przypadku ewentualnych porównań pośrednich / zestawień konieczne byłoby wykorzystać wyniki dla podgrup, co dodatkowo obniżyłoby wiarygodność przeprowadzanych porównań.**

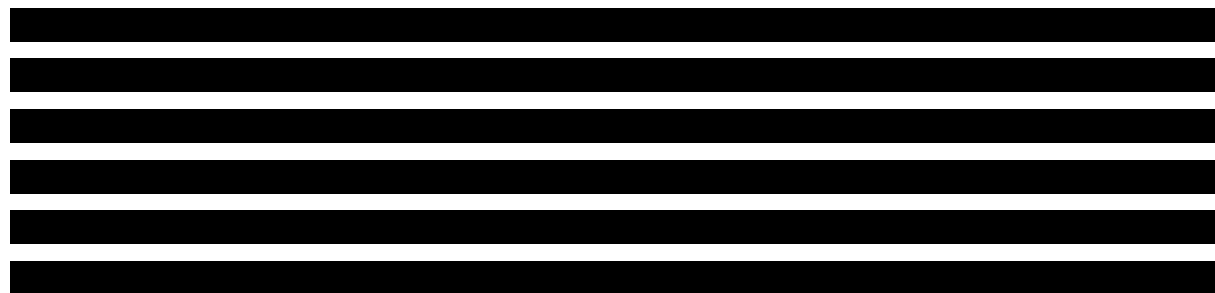
Jak wspomniano powyżej, odnalezione badania kliniczne nie pozwoliły na wykonanie porównania ze wszystkimi technologiami opcjonalnymi. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż wszystkie leki z grupy DMT cechują się porównywalną skutecznością, która została wielokrotnie udowodniona w badaniach klinicznych, co zostało szczegółowo przeanalizowane m.in. w przeglądzie *CADTH 2013* [27] lub *Hadjigeorgiou 2013* [33]. Toteż wykazane zależności

prawdopodobnie można rozszerzyć na pozostałe komparatory, tj. peginterferon beta, fumaran dimetylu, octan glatirameru oraz teryflunomid.

Fingolimod jako jeden z niewielu ocenianych leków może być podawany choremu doustnie. Większość z pozostałych leków aktualnie finansowanych w populacji docelowej podaje się podskórnie lub dożylnie. Taki sposób przyjmowania leków, w szczególności w wieloletnim horyzoncie czasowym wiąże się z szeregiem utrudnień, 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 [3, 18, 20].

Fingolimod jest obecnie finansowany od wielu lat w ramach Programu lekowego Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35) – Załącznik B.46.). Do aktualnego Programu lekowego kwalifikują się chorzy z 2 populacji:

- dorośli chorzy na RRMS o wysokiej aktywności pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu lub teryflunomidem, u których stwierdza się wystąpienie  $\geq 2$  rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (lub 1 ciężkiego rzutu po 6 miesiącach leczenia) oraz stwierdza się zmiany w badaniu MRI wykonanym po 12 miesiącach, tj.  $>1$  nową zmianę Gd (+) (lub  $>2$  nowe zmiany w sekwencji T2);
- dorośli chorzy na RRMS szybko rozwijającą się, ciężką postać, definiowaną jako wystąpienie  $\geq 2$  rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku, u których stwierdza się zmiany w badaniu MRI, tj.  $>1$  nową zmianę Gd (+) (lub  $>2$  nowe zmiany w sekwencji T2).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Załączniki

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

Tabela 52

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
The U.S. National Institutes of Health (Clinical Trials) / EU Clinical Trials Register (EudraCT)							
A 12-month, Randomized, Rater- and Dose-blinded Study to Compare the Efficacy and Safety of Fingolimod 0,25 mg and 0,5 mg Administered Orally Once Daily With Glatiramer Acetate 20 mg Administered Subcutaneously Once Daily in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis	Clinical Trials Number: NCT01633112	Zakończone, nieopublikowane	Novartis Pharmaceuticals	RCT, pojedynczo zaślepione	Ocena skuteczności fingolimodu względem GA u chorych na RRMS w 12-miesięcznym okresie obserwacji.	Sierpień 2012	Kwiecień 2018

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Long-term, Prospective, Multinational, Parallel-cohort Study Monitoring Safety in Patients With MS Newly Started With Fingolimod Once Daily or Treated With Another Approved Disease-modifying Therapy <sup>30</sup>	Clinical Trials Number: NCT01442194	Trwające, rekrutujące chorych	Novartis Pharmaceuticals	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Ocena wybranych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa oraz bezpieczeństwa ogółem u chorych rozpoczynających terapię fingolimodem w porównaniu z chorymi przyjmującymi inny lek DMT w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.	Sierpień 2011	Grudzień 2022
A Multicentric Randomized PRAGmatic Trial to Compare the Effectiveness of Fingolimod Versus Dimethyl-Fumarate on Patient Overall Disease Experience in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: Novel Data to Inform Decision-makers <sup>31</sup>	Clinical Trials Number: NCT03345940	Trwające, rekrutujące chorych	Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta	RCT, otwarte	Ocena skuteczności fingolimodu w porównaniu z fumaranem dimetylu u chorych na RRMS w 24-miesięcznym okresie obserwacji.	Kwiecień 2017	Listopad 2020
Effects of fingolimod on functional brain adaptation and clinical measures in multiple sclerosis	EudraCT Number: 2014-001012-19	Trwające	VU University Medical Center, Novartis Pharmaceuticals	Eksperymentalne z grupą kontrolną, otwarte, IV fazy	Ocena wpływu fingolimodu na adaptację funkcji mózgu i parametry kliniczne względem IFN beta-1a.	Grudzień 2014	b/d

Data wyszukiwania: 15.07.2018 r.

<sup>30</sup>do badania włączane są także dzieci, które nie stanowią populacji docelowej w tej analizie. Brak informacji o konkretnym DMT stosowanym jako komparator. Z zamieszczonych danych nie da się wywnioskować o aktywności choroby włączanych chorych (brak informacji o liczbie rzutów i zmian GD (+))

<sup>31</sup>z zamieszczonych danych nie da się wywnioskować o aktywności choroby (brak informacji o liczbie rzutów i zmian GD (+))



## 7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 53.

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	386 448	51 921	469 159
#2	"fingolimod" OR "fty 720" OR "fty-720" OR "fty720" OR gilenya OR gilenia	2 742	462	6 452^^
#3	#1 AND #2	1 406	374^	3 647
#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"	13 499 404	n/d	14 235 863^^^
#5	#3 AND #4	968	n/d	2 723

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap) – 335, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 39 (I etap)

^^tn

^^^pt

Data wyszukiwania: 28.06.2018 r.

### 7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 54.

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	27
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Fingolimod OR Gilenya	834
<b>FDA</b> <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Fingolimod OR Gilenya	76
<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>WHO UMC</b> (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	Fingolimod	1
<b>The U.S. National Institutes of Health</b>	Fingolimod OR Gilenya	98
<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	48
<b>URPLWMIPB*</b> <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Fingolimod	8
	Gilenya	10

\* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data przeszukania: 08.07.2018 r.

## 7.4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 55.  
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 [27]	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny niskiej 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. <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	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 wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu*	Wnioski
<i>Correale 2015</i> [28]	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości	PubMed (styczeń 2015 r.) Materiały konferencyjne (2012-2014 r.)	Ocena fingolimodu w leczeniu populacji latynoamerykańskich chorych na MS.	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). <u>Do przeglądu nie włączono żadnego badania spełniającego kryteria do niniejszej analizy.</u>	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>Deleu 2018</i> [29]	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości	Medline, PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews (01.01.1995 – 31.01.2018 r.) Materiały konferencyjne (2012-2017 r.) Badania trwające lub nieopublikowane (clinicaltrials.gov, EudraCT) Bazy danych FDA i EMA	Ocena głównych elementów mechanizmu działania, skuteczności, profilu bezpieczeństwa i tolerancji doustnych DMT oraz ich miejsca w algorytmach terapii w leczeniu chorych z RRMS w regionie Bliskiego Wschodu i Północnej Afryki.	Włączono badania dla czterech DMT (FIN, FD, TER oraz kladrybiny). Włączono 11 badań klinicznych z grupą kontrolną, w tym 3 badania oceniające FIN w porównaniu z PLC lub IFN beta-1a. <u>Badanie spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	Dopuszczenie do obrotu doustnych DMT znacząco zmniejszyło obciążenie chorego wynikające z drogi podania leku w porównaniu do DMT we wstrzyknięciu, a także zwiększyło zadowolenie z leczenia oraz przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. W odniesieniu do ARR, pogłębiającej się niepełnosprawności i wyników MRI, FIN stwierdzono porównywalną skuteczność do innych DMT (w tym TER i FD). W regionie Bliskiego Wschodu i Północnej Afryki głównym wyzwaniem pozostaje ograniczona dostępność i wysokie koszty opisywanych doustnych DMT, z wyjątkiem fingolimodu.

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>English 2015</i> [30]	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości</p>	<p>Medline (styczeń 2000 – grudzień 2014 r.)</p> <p>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).</p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <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.</p> <p>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
<p><i>Fogarty 2016</i> [31]</p>	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości</p>	<p>Embase, Medline przez PubMed, CENTRAL Cochrane Library oraz FDA i EMA (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. <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <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 FD 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 wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu*	Wnioski
<i>Graetz 2018</i> [32]	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości</p>	<p>PubMed</p> <p>Badania trwające lub nieopublikowane (clinicaltrials.gov)</p>	<p>Ocena skuteczności strategii leczenia u chorych z RRMS, ze szczególnym uwzględnieniem działania neuroprotektynowego.</p>	<p>Włączono 33 publikacje (opisujące 12 badań RCT), w tym 15 dla FIN.</p> <p><u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	<p>Za odpowiednie punkty końcowe w ocenie zachowania funkcji neuronów uznano: EDSS, testy neuropsychologiczne, PBVC, zmiany w sekwencji T1, a także skali stanu sprawności, progresji choroby potwierdzonej po 3 i 6 miesiącach oraz braku aktywności choroby ocenianego za pomocą 3 lub 4 miar (NEDA-3/4, ang. <i>no evidence of disease activity 3/4</i>). Przy zastosowaniu ocenianych doustnych DMT, te punkty końcowe zostały osiągnięte w mniej niż 1/3 przypadków. Wybrane punkty końcowe dla FD, FIN i TER były osiągnięte u odpowiednio 54%, 45% i 50% przypadkach.</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
<p><i>Hadjigeorgiou 2013 [33]</i></p>	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo 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>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 wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu*	Wnioski
<p><i>Hamidi 2018</i> [34]</p>	<p>Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny niskiej jakości</p>	<p>Ovid MEDLINE(R), Embase (Ovid), Cochrane Library, Health Technology Assessments, ISI web of Science, Centre for Reviews and Dissemination: DARE, Web of Science, PubMed, Epistemonikos, SweMed+, Google scholar, witryny internetowe agencji oceny technologii medycznych, EUnetHTA POP database, PROSPERO (data wyszukiwania: 26.02.2015 r., data aktualizacji (dla RCT): 09.11.2015 r.).</p>	<p>Ocena skuteczności i efektywności kosztowej DMT stosowanych w leczeniu chorych z MS.</p>	<p>Włączono 15 publikacji, opisujących 11 badań RCT oraz 1 raport HTA. <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	<p>Na podstawie dowodów o wysokiej jakości największą skutecznością w odniesieniu do progresji niesprawności wykazał się FIN i FD. Najsilniejszy efekt terapeutyczny w odniesieniu do ARR zaobserwowano dla alemtuzumabu w dawce 12 mg. W ocenie bezpieczeństwa niemożliwe było sformułowanie jednoznacznych wniosków, jednakże stwierdzono, iż najmniej korzystnym profilem bezpieczeństwa cechuje się peginterferon beta-1a.</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
<i>Hegen 2016</i> [35]	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo 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 wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu*	Wnioski
Huisman 2017 [36]	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości	Medline, Embase, Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2014 r.). Materiały ze spotkań naukowych (2013-2014 r.) Witryny internetowe EMA, FDA oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov.	Ocena skuteczności FIN w porównaniu do innych DMT w leczeniu chorych na RRMS o wysokiej aktywności (występowanie ciężkich rzutów choroby, nie ulegających redukcji pomimo stosowanego leczenia co najmniej 1 DMT) oraz chorych na RES RRMS.	Włączono 4 badania (analizy <i>post hoc</i> w podgrupach badań RCT). <u>Nie włączono badań spełniających kryteria do niniejszej analizy.</u> Włączono jedynie badania porównujące FIN względem PLC (badanie <i>FREEDOMS</i> oraz <i>FREEDOMS II</i> ).	Wyniki metaanalizy nie wykazały znaczącej statystycznie różnicy pomiędzy FIN a innymi DMT (FD, NAT) w zakresie częstości występowania rzutów i pogorszenia się stopnia niepełnosprawności w populacji chorych na RRMS o wysokiej aktywności oraz 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
<p><i>Hutchinson 2014 [37]</i></p>	<p>Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo niskiej 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. <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	<p>W oparciu o wyniki przeprowadzonej metaanalizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa FD 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 wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu*	Wnioski
<p><i>La Mantia</i> 2016 [38]</p>	<p>Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: 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. <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <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
<p><i>Mendes 2016</i> [39]</p>	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny niskiej jakości</p>	<p>PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (do 10. maja 2016 r.) oraz odniesienia bibliograficzne</p>	<p>Analiza użyteczności NNT i NNH oraz stosunku NNT do NNH (LHH) w ocenie 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. <u>Nie włączono badań spełniających kryteria do niniejszej analizy.</u> Włączono jedynie badania porównujące FIN względem PLC (badanie <i>FREEDOMS</i> oraz <i>FREEDOMS II</i>).</p>	<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 i świadczył o korzystnym profilu FIN. 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>

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>Menzin 2013</i> [40]	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo 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>Merkel 2017</i> [41]	Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości	Ovid Medline (1950-Maj 2016 r.) Embase (1947-Maj 2016 r.) Cochrane Database of Systematic Reviews (1998-Maj 2016 r.)	Ocena wysoce efektywnych leków immunosupresyjnych (FIN, NAT, alemtuzumab) w leczeniu chorych na MS.	Włączono 12 publikacji (9 badań), w tym 7 dla FIN w leczeniu RRMS. <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	Na podstawie dowodów zebranych w przeglądzie, można stwierdzić, że wczesne leczenie wysokoefektywnymi DMT oferuje lepszą kontrolę występowania rzutów u chorych na RRMS względem późniejszego włączenia tych terapii.  Dostępne dowody pochodzą głównie z przedłużeń badań i analiz podgrup z badań RCT, bezpośrednie dowody są natomiast ograniczone.

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>Oh 2013 [42]</i>	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo 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, kladrybina).	Włączono publikacje dla 5 leków, w tym 3 badania dla FIN 0,5 mg w populacji RRMS. <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	Fingolimod stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na RRMS o możliwej 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.
<i>Sanford 2014 [43]</i>	Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo niskiej jakości	Medline (od 1946 r.), Embase (od 1996 r.) (data wyszukiwania: 20. czerwca 2014 r.) Odniesienia bibliograficzne oraz rejestry badań klinicznych	Ocena stosowania fingolimodu w dawce 0,5 mg/dobę oraz w wyższych dawkach.	Do przeglądu włączono badania dla FIN stosowanego u chorych na RRMS. <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>badanie <i>TRANSFORMS</i>.</li> </ul>	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.



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>Torkildsen 2016 [44]</i></p>	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo 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. <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <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. FD lub TER. 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 wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy dla fingolimodu*	Wnioski
<p><i>Tramacere 2015 [45]</i></p>	<p>Kryteria Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny wysokiej jakości</p>	<p>Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Disease (CNS Group Trials Register), 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. <u>Badania spełniające kryteria do niniejszej analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <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>

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 2016 [46]</i>	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo niskiej 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><u>Nie włączono badań spełniających kryteria do niniejszej analizy.</u></p> <p>Włączono jedynie badania porównujące FIN względem PLC (badanie <i>FREEDOMS</i> oraz <i>FREEDOMS II</i>).</p>	<p>Na podstawie oceny większości punktów końcowych (np. progresja niesprawności) w ramach porównania pośredniego FIN vs NAT stosowanych w 24-miesięcznym okresie obserwacji, a także na podstawie wyników badań obserwacyjnych autorzy przeglądu stwierdzili zbliżoną skuteczność obu leków. Jedynie w ocenie ARR wykazano wyższą skuteczność NAT.</p> <p>Należy zwrócić uwagę na istotną heterogeniczność populacji w ocenianych badaniach obserwacyjnych, co stanowi znaczące ograniczenie w interpretacji otrzymanych wyników.</p>
<i>Wingerchuk 2014 [47]</i>	<p>Kryteria Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny badań włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IB</p> <p>Skala AMSTAR 2: przegląd systematyczny bardzo 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>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. bradyarytmia, obrzęk płamki żółtej oraz zakażenie wirusem VZV, chorzy stosujący FIN wymagają szczególnego monitorowania.</p>

\*Badania dla fingolimodu, w ramach których możliwe było porównanie FIN z aktywnymi komparatorami

## 7.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2. Każdy z przeglądów został oceniony na podstawie poniższych kryteriów:

- przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań.

**Tabela 56.**  
**Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 1**

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		CADTH 2013		Correale 2015		Deleu 2018		English 2015		Fogarty 2016	
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak		Tak		Tak		Tak		Tak
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak		Tak		Tak		Tak		Tak
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak		Nie		Nie		Nie		Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Nie		Nie		Nie		Nie		Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		CADTH 2013		Correale 2015		Deleu 2018		English 2015		Fogarty 2016	
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak		Tak		Tak		Tak		Tak
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody dla każdego poszczególnego włączonego badania?	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak		Nie		Nie		Nie		Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak	TAK	Nie ma zastosowania	TAK	Nie ma zastosowania	TAK	Nie ma zastosowania	TAK	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak		Nie ma zastosowania		Nie ma zastosowania		Nie ma zastosowania		Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Tak

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>CADTH 2013</i>		<i>Correale 2015</i>		<i>Deleu 2018</i>		<i>English 2015</i>		<i>Fogarty 2016</i>	
	systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?										
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak		Nie		Nie		Nie		Tak
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak		Tak		Tak		Tak		Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Niska		Bardzo niska		Bardzo niska		Bardzo niska		Bardzo niska	

**Tabela 57.**  
Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 2

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Graetz 2018</i>		<i>Hadji Georgiou 2013</i>		<i>Hamidi 2018</i>		<i>Hegen 2016</i>	
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały	Tak			Tak		Tak		Tak

Domena	Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja		
	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	
	<i>Graetz 2018</i>		<i>Hadjigeorgiou 2013</i>		<i>Hamidi 2018</i>		<i>Hegen 2016</i>		
	opracowane zgodnie ze schematem PICO?								
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Tak			Tak		Tak		Tak
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie			Tak		Tak		Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	Nie			Tak		Nie		Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Nie



Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Graetz 2018</i>		<i>Hadjigeorgiou 2013</i>		<i>Hamidi 2018</i>		<i>Hegen 2016</i>	
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak			Tak		Tak		Tak
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody dla każdego poszczególnego włączonego badania?	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie			Nie		Tak		Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Nie ma zastosowania	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów	Nie ma zastosowania			Nie		Nie		Nie ma zastosowania

Domena	Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	<i>Graetz 2018</i>		<i>Hadjigeorgiou 2013</i>		<i>Hamidi 2018</i>		<i>Hegen 2016</i>	
systematycznych z metaanalizą)								
13. Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Nie
14. Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie			Nie		Nie		Tak
15. Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie
16. Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Tak			Tak		Tak		Tak

Domena	Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	<i>Graetz 2018</i>		<i>Hadjigeorgiou 2013</i>		<i>Hamidi 2018</i>		<i>Hegen 2016</i>	
Jakość przeglądu systematycznego	Bardzo niska		Bardzo niska		Niska		Bardzo niska	

**Tabela 58.**  
**Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 3**

Domena	Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	<i>Huisman 2017</i>		<i>Hutchinson 2014</i>		<i>La Mantia 2016</i>		<i>Mendes 2016</i>	
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak		Tak		Tak		Tak
2. Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
3. Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak		Tak		Tak		Tak
4. Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		Huisman 2017		Hutchinson 2014		La Mantia 2016		Mendes 2016	
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak		Tak		Tak		Tak
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Nie		Tak		Tak		Tak
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak		Tak		Tak		Tak
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody dla każdego poszczególnego włączonego badania?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Nie		Nie		Tak		Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub		Tak		Tak		Tak		Nie

Domena	Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja		
	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	
	Huisman 2017		Hutchinson 2014		La Mantia 2016		Mendes 2016		
	innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)								
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Nie		Tak		Tak		Tak
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Tak
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak		Tak		Tak		Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska		Bardzo niska		Wysoka		Niska	

**Tabela 59.**  
**Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 4**

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		Menzin 2013		Merkel 2017		Oh 2013		Sandford 2014	
1.	Czy pytania badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak		Tak		Tak		Tak
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak		Tak		Tak		Tak
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak		Tak		Nie		Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Nie		Nie		Nie		Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak		Tak		Tak		Tak

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		Menzin 2013		Merkel 2017		Oh 2013		Sandford 2014	
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody dla każdego poszczególnego włączonego badania?	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak		Nie		Nie		Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Nie ma zastosowania	TAK	Nie ma zastosowania	TAK	Nie ma zastosowania	TAK	Nie ma zastosowania
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Nie ma zastosowania		Nie ma zastosowania		Nie ma zastosowania		Nie ma zastosowania
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Nie		Nie		Nie		Nie

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		Menzin 2013		Merkel 2017		Oh 2013		Sandford 2014	
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie	TAK	Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak		Tak		Tak		Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska		Bardzo niska		Bardzo niska		Bardzo niska	

**Tabela 60.**  
**Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 5**

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		Torkildsen 2016		Tramacere 2015		Tsivgoulis 2016		Wingerchuk 2014	
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak		Tak		Tak		Tak
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak



Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Torkildsen 2016</i>		<i>Tramacere 2015</i>		<i>Tsivgoulis 2016</i>		<i>Wingerchuk 2014</i>	
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak		Tak		Tak		Tak
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Nie		Tak		Tak		Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Nie		Tak		Tak		Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak		Tak		Tak		Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody dla każdego poszczególnego włączonego badania?	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Nie

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Torkildsen 2016</i>		<i>Tramacere 2015</i>		<i>Tsivgoulis 2016</i>		<i>Wingerchuk 2014</i>	
10	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Nie		Tak		Nie		Nie
11	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Nie ma zastosowania	TAK	Tak	TAK	Tak	TAK	Nie ma zastosowania
12	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Nie ma zastosowania		Tak		Nie		Nie ma zastosowania
13	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Nie
14	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Nie		Tak		Tak		Nie
15	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki?	TAK	Nie	TAK	Tak	TAK	Nie	TAK	Nie

Domena		Publikacja		Publikacja		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
		<i>Torkildsen 2016</i>		<i>Tramacere 2015</i>		<i>Tsivgoulis 2016</i>		<i>Wingerchuk 2014</i>	
	(dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)								
16	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak		Tak		Tak		Tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska		Wysoka		Bardzo niska		Bardzo niska	

## 7.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 7.6.1. Badania dla fingolimodu

#### 7.6.1.1. TRANSFORMS

**TRANSFORMS (publikacja Cohen 2010, Cohen 2013, Khatri 2014, abstrakt + poster Havrdova 2011)\* [48, 49, 52, 53]**

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, podwójnie maskowane, z grupą kontrolną**

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.

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 zaślepionej. Zaślepienie 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 po 54 miesiącach przyjmowania FIN przedstawiono w publikacji Cohen 2016 (publikacja nie została uwzględniona z powodu nie spełniania kryteriów włączenia).

**W ramach niniejszej analizy przedstawiono informacje wyłącznie dotyczące głównego etapu badania trwającego 12 miesięcy (etap RCT).**

**Z uwagi na przyjęte kryterium interwencji, w analizie nie uwzględniono danych dotyczących fingolimodu w dawce 1,25 mg. Ponadto, ze względu na wszystkie przyjęte w niniejszej analizie kryteria włączenia, w analizie uwzględniono odpowiednio dane odpowiadające populacji docelowym:**

**Analiza skuteczności:**

[Redacted content]

**Analiza bezpieczeństwa:**

- populacja SOT RRMS: dane dla chorych ogółem;
- populacja RES RRMS: dane dla chorych w I linii.

**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.;

**Zaślepienie:** tak, podwójne;

**TRANSFORMS (publikacja Cohen 2010, Cohen 2013, Khatri 2014, abstrakt + poster Havrdova 2011)\* [48, 49, 52, 53]**

**Opis metody zaślepienia:** 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 wystąpienia 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;

**Wyniki dla populacji ITT<sup>32</sup>:** nie – wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostały przedstawione dla zmodyfikowanej populacji ITT (mITT, ang. *modified intention-to-treat*): 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:** 12 miesięcy;

**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 glikokortykosteroidami w czasie 30 dni przed randomizacją (poprzednia terapia IFN beta lub GA nie była kryterium wykluczenia);
- klinicznie istotna choroba układowa;

<sup>32</sup> ITT, ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

<b>TRANSFORMS (publikacja Cohen 2010, Cohen 2013, Khatri 2014, abstrakt + poster Havrdova 2011)* [48, 49, 52, 53]</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• immunosupresja wywołana chorobą lub leczeniem;</li> <li>• aktywne zakażenie;</li> <li>• obrzęk płamki żółtej.</li> </ul>			
<b>Chorzy ogółem</b>			
<b>Parametr</b>	<b>Grupa badana (FIN 0,5 mg)</b>	<b>Grupa kontrolna (IFN beta-1a i.m.)</b>	<b>Grupa (FIN 1,25 mg)</b>
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)
Liczba rzutów >1 w poprzednim roku, n (%)	168 (39,0)	157 (36,1)	160 (37,6)
Chorzy uprzednio leczeni, z wysoką aktywnością choroby**, n (%)	Grupa 1a	166 (38,5)	152 (35,7)
	Grupa 1b	191 (44,3)	189 (44,4)
	Grupa 2a	160 (37,1)	144 (33,8)
	Grupa 2b	187 (43,4)	179 (42,0)
Chorzy RES RRMS*** (grupa 3), n (%)	27 (6,3)	30 (6,9)	28 (6,6)
Stan niesprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,24 (1,33)	2,19 (1,26)	2,21 (1,31)
Wcześniejsze leczenie, n (%) <sup>§</sup>	Ogółem	238 (55,2)	249 (58,5)
	Octan glatirameru	57 (13,2)	67 (15,7)
	Interferon beta	219 (50,8)	209 (49,1)
	Natalizumab	4 (0,9)	3 (0,7)
Liczba chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczanych za pomocą gadolinu <sup>§§</sup> , n (%)	288 (67,4)	268 (63,1)	270 (65,5)
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>1</sub> -zależnych <sup>§§</sup> , 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 <sup>§§</sup> , średnia (SD) [mm <sup>3</sup> ]	5 170 (6 642)	4 924 (5 711)	5 085 (5 962)
Znormalizowana objętość mózgu <sup>§§</sup> , 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] <sup>§§§</sup>	6,4 (1,7)	6,4 (1,8)	6,4 (1,9)

<b>TRANSFORMS (publikacja Cohen 2010, Cohen 2013, Khatri 2014, abstrakt + poster Havrdova 2011)* [48, 49, 52, 53]</b>				
Liczba neutrofilów, średnia (SD) [ $10^9/l$ ] <sup>^</sup>		3,9 (1,37)	4,0 (1,45)	4,0 (1,45)
Liczba limfocytów, średnia (SD) [ $10^9/l$ ] <sup>^^</sup>		1,8 (0,53)	1,7 (0,52)	1,8 (0,53)
Całkowita liczba limfocytów, n (%) <sup>^^^</sup>	<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) [ $\mu\text{mol/l}$ ] <sup>#</sup>		2,4 (1,29)	2,4 (1,49)	2,3 (1,19)
Stężenie AspAT, średnia (SD) [U/l] <sup>##</sup>		19,4 (6,1)	21,6 (38,2)	19,6 (6,0)
Stężenie ALAT, średnia (SD) [U/l] <sup>###</sup>		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)
Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczanych 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 oznaczanych za pomocą gadolinu, n (%)		120 (66,3)	107 (59,4)	98 (59,4)
<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 $\mu\text{g}$ raz na tydzień.				
Średni czas ekspozycji na lek w grupie FIN w całym okresie obserwacji w badaniu wynosił 1 216,5 (SD=281,2) dnia.				
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>				
<b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b>				
Analiza skuteczności: populacja SOT RRMS (grupa 2a, 2b) oraz populacja RES RRMS (grupa 3):				
<ul style="list-style-type: none"> <li>roczna częstość rzutów;</li> <li>progresja choroby (brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS);</li> <li>zmiany w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T<sub>2</sub>-zależnych, zmiana objętości mózgu);</li> </ul>				

**TRANSFORMS (publikacja Cohen 2010, Cohen 2013, Khatri 2014, abstrakt + poster Havrdova 2011)\* [48, 49, 52, 53]**

**Profil bezpieczeństwa:**

- chorzy w I linii leczenia (RES RRMS);
- chorzy ogółem (SOT RRMS).

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- wyniki skuteczności dla populacji ogółem lub innej niż grupa 2a, 2b, 3 (grupy najbardziej zbliżone do populacji docelowych zdefiniowanych w analizie);
- wyniki oceny profilu bezpieczeństwa dla populacji innej niż chorzy ogółem oraz chorzy uprzednio nieleczeni (I linia leczenia);
- wyniki dla chorych otrzymujących FIN w dawce 1,25 mg.

\*publikacja *Cohen 2010* stanowiła główną publikację do badania, na podstawie której została opisana metodyka badania oraz profil bezpieczeństwa chorych ogółem. Pozostałe publikacje zawierają wyniki dla chorych w populacji RES RRMS, SOT RRMS (*Cohen 2013, abstrakt+poster Harvdova 2011*) oraz dla oceny bezpieczeństwa chorych w I linii (*Khatri 2014*)

\*\***grupa 1a:** chorzy leczeni IFN beta przez rok poprzedzający badanie, u których stwierdzono co najmniej tyłu samo rzutów choroby w roku poprzedzającym badanie co w roku wcześniejszych; **grupa 1b:** chorzy leczeni DMT przez rok poprzedzający badanie, u których stwierdzono co najmniej tyłu samo rzutów choroby w roku poprzedzającym badanie co w roku wcześniejszych; **grupa 2a:** chorzy leczeni IFN beta przez rok poprzedzający badanie oraz u których stwierdzono  $\geq 1$  rzut choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz  $\geq 1$  zmianę Gd (+) (lub  $\geq 9$  zmian w sekwencji T2) na początku badania; **grupa 2b:** chorzy leczeni DMT przez rok poprzedzający badanie oraz u których stwierdzono  $\geq 1$  rzut choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz  $\geq 1$  zmianę Gd (+) (lub  $\geq 9$  zmian w sekwencji T2) na początku badania

\*\*\***grupa 3:** uprzednio nieleczeni chorzy z bardzo wysoką aktywnością choroby ( $\geq 2$  rzuty choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz  $\geq 1$  zmiana Gd (+) na początku 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



## 7.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 7.7.1. I etap

**Tabela 61.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Allen 2015</i> [78]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Arvin 2015</i> [79]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza
<i>China Martinez 2014</i> [80]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza
<i>Crespo 2014</i> [81]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Deleu 2017</i> [82]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Dubey 2016</i> [83]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, opracowanie poglądowe
<i>Faissner 2018</i> [84]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Farber 2016</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, opracowanie poglądowe
<i>Fernandez 2017</i> [86]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Fonseca 2015</i> [87]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Gajofatto 2015</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Gasperini 2013</i> [89]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Gerardi 2018</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Grebenciuova 2016</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku
<i>Guarnera 2017</i> [92]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>IQWIG 2014</i> [93]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Jeffery 2016</i> [94]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Kantor 2018</i> [95]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Khatri 2016</i> [96]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Kretzschmar 2016</i> [97]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Levin 2017</i> [98]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Lugaresi 2013</i> [99]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>McNamara 2017</i> [100]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>O'Day 2015</i> [101]	Niewłaściwa metodyka	Analiza modelu ekonometrycznego
<i>Pitteri 2018</i> [102]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Rommer 2018</i> [103]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Singer 2013</i> [104]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, opracowanie poglądowe
<i>Smith 2016</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Tanasescu 2014</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Thomas 2017</i> [107]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Thomas 2015</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Walker 2014</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Analiza ekonometryczna
<i>Ward 2014</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny
<i>Weinstock-Guttman 2013</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Ziemssen 2017</i> [112]	Niewłaściwa populacja	W przeglądzie nie przedstawiono osobnych wyników i wniosków dla chorych z RRMS.

## 7.7.2. II etap

Tabela 62.

### Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Achiron 2017</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu w grupie kontrolnej chorzy stosowali różne leki z grupy DMT, bez podziału na poszczególne substancje. Ponadto w porównywanych grupach uczestniczyli chorzy z RRMS różniący się pod względem wcześniejszych terapii.
<i>Agashivala 2013</i> [114]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie podano informacji dotyczących postaci choroby oraz aktywności choroby.
<i>Agius 2014</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>FREEDOMS</i> oraz <i>TRANSFORMS</i> zawierająca analizę <i>post-hoc</i> wyników dla chorych ogółem w podziale na czas trwania choroby. Spośród analizowanych danych nie przedstawiono wyników dla subpopulacji uwzględnionych w niniejszej analizie.
<i>Alping 2016</i> [116]	Niewłaściwa populacja	Porównanie w badaniu dotyczyło fingolimod z rytuksymabem w populacji ogólnej MS uprzednio leczonych NAT. Nie przedstawiono wyników w populacji SOT RRMS lub RES RRMS.
<i>Aoyama 2018</i> [117]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W badaniu nie podano szczegółowych informacji na temat postaci MS. Nie podano informacji o wcześniejszym leczeniu i jego niepowodzeniu oraz informacji o liczbie rzutów oraz zmian MRI.
<i>Baharnoori 2018</i> [118]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne dotyczące oceny limfopenii u chorych. Nie podano informacji na temat liczby rzutów lub zmian MRI przed terapią. Około 28% chorych z grupy FIN nie było uprzednio leczonych, a w przypadku 11% stosowany był natalizumab. W grupie FIN 95% chorych miało postać RRMS, natomiast w grupie FD jedynie 76%.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Barkhof 2014</i> [119]	Niewłaściwa populacja	Publikacja dodatkowa do badania <i>TRANSFORMS</i> zawierająca analizę wyników zmiany objętości mózgu w podgrupach. Spośród analizowanych danych nie przedstawiono wyników dla podgrup odpowiadających populacji docelowej, tj. uwzględniając zarówno wcześniejsze leczenie jak i aktywność choroby (liczba rzutów oraz nowych zmian Gd (+)). Brak oceny bezpieczeństwa.
<i>Bergvall 2013</i> [120]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne w którym chorzy otrzymywali FIN, GA lub IFN. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność między grupami pod względem wcześniejszego leczenia (uprzednio leczeni chorzy w grupie FIN stanowili 73%, a w grupie kontrolnej 13%) oraz częstości występowania rzutów w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania (średnia częstość rzutów w grupie FIN wynosiła 1,70, a w grupie kontrolnej 1,26).
<i>Bergvall 2014a</i> [121]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu analizowano chorych, u większości których nie wystąpił żaden rzut choroby w okresie 12 miesięcy przed leczeniem FIN vs GA (67% chorych). W badaniu nie podano informacji na temat zmian w obrazie MRI przed rozpoczęciem badania.
<i>Bergvall 2014b</i> [122]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu analizowano chorych, u większości których nie wystąpił żaden rzut choroby w okresie 12 miesięcy przed ocenianym leczeniem (60% w grupie FIN). W badaniu nie podano informacji na temat zmian w obrazie MRI przed rozpoczęciem badania. W badaniu oceniano wyłącznie stosowanie się do zaleceń terapeutycznych.
<i>Bergvall 2014c</i> [123]	Niewłaściwy komparator	Abstrakt konferencyjny do badań <i>FREEDOMS</i> oraz <i>FREEDOMS II</i> porównujących FIN vs PLC.
<i>Bergvall 2014d</i> [124]	Niewłaściwy komparator	Abstrakt konferencyjny do badań <i>FREEDOMS</i> oraz <i>FREEDOMS II</i> porównujących FIN vs PLC.
<i>Boster 2017a</i> [125]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu analizowano chorych, u większości których nie wystąpił żaden rzut choroby w okresie 12 miesięcy przed ocenianym leczeniem (67-74% chorych). W badaniu nie podano informacji na temat zmian w obrazie MRI przed rozpoczęciem badania.
<i>Boster 2017b</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny do badania <i>TRANSFORMS</i> przedstawiający dane długoterminowe wyłącznie dla chorych otrzymujących FIN. Brak możliwości porównania z grupą kontrolną. Analiza jednoramienna.
<i>Boster 2017c</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny do badania <i>FREEDOMS</i> i <i>FREEDOMS II</i> przedstawiający dane długoterminowe wyłącznie dla chorych otrzymujących FIN. Brak możliwości porównania z grupą kontrolną. Analiza jednoramienna.
<i>Braune 2016</i> [128]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W grupie kontrolnej uczestniczyli chorzy w znacznej części u których nie wystąpił żaden rzut choroby w okresie 12 miesięcy przed ocenianym leczeniem (46% chorych) – wskaźnik rzutów w grupie kontrolnej wynosił 0,79 rzut/rok. Stwierdzono znaczną heterogeniczność między grupami w odniesieniu do częstości występowania rzutów (1,29 vs 0,79).

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Calabresi 2014</i> [129]	Niewłaściwy komparator	Badanie <i>FREEDOMS II</i> porównujące FIN względem PLC (placebo nie stanowiło komparatora w głównej części niniejszej analizie). Badanie obejmowało szerszą populację względem wnioskowanego wskazania. Brak wyników dla podgrup obejmujących chorych na RRMS o wysokiej aktywności. Ostatecznie badanie nie zostało uwzględnione w ramach NMA.
<i>Calkwood 2014</i> [130]	Niewłaściwa populacja	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>EPOC</i> . W badaniu uczestniczyli chorzy ze średnią częstością rzutów w czasie ostatnich 12 miesięcy przed badaniem wynoszącą 0,48-0,88 rzut/rok. W badaniu nie podano informacji na temat zmian w obrazie MRI przed rozpoczęciem badania. Ponadto w poszczególnych ramionach kontrolnych uczestniczyło mniej niż 100 chorych w grupie. Badanie <i>EPOC</i> przeprowadzono w krótkim 6-miesięcznym okresie obserwacji.
<i>Cascione 2013</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>EPOC</i> opisująca metodykę oraz projekt badania.
<i>Cascione 2018</i> [132]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>PREFERMS</i> . Analizowano FIN względem leków DMT. Nie przedstawiono wyników dla poszczególnych leków DMT. Ponadto w badaniu około 50% chorych nie była uprzednio leczona, a średnia rzutów w poprzednim roku wynosiła 0,6-0,8. Nie przedstawiono wyników w podgrupach z uwagi na aktywność choroby.
<i>China Martinez 2014</i> [133]	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> dla wyników z badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> oraz <i>TRANSFORMS</i> w podgrupie latynoskich chorych na RRMS. Wyniki zostały przedstawione łącznie dla wszystkich badań (ang. <i>pooled analysis</i> ).
<i>Cofield 2016</i> [134]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. Wszyscy chorzy w badaniu otrzymywali wcześniej terapię NAT.
<i>Comi 2010</i> [136]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu fingolimod podawano w dawkach 1,25 lub 5,0 mg.
<i>Comi 2017</i> [135]	Niewłaściwa populacja	Badanie <i>GOLDEN</i> . W badaniu 48% chorych w grupie FIN oraz 54% chorych w grupie IFN nie była uprzednio leczona. Badanie przeprowadzone na chorych RRMS. W publikacji analizowano wyniki dla grup chorych o niewielkiej liczebności (<100 osób w grupie). W badaniu nie przedstawiono wyników dla populacji docelowych SOT RRMS oraz RES RRMS.
<i>D'Amico 2016</i> [138]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne przeprowadzone na grupach chorych o niewielkiej liczebności (<100 chorych w grupie). Badanie z udziałem chorych na RRMS. W badaniu uczestniczyli chorzy ze średnią częstością rzutów w czasie ostatnich 12 miesięcy przed badaniem wynoszącą 0,7-0,8 rzut/rok. Wyniki przedstawiono zbiorczo w grupach dla różnych leków.
<i>D'Amico 2018</i> [139]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne przeprowadzone na grupach chorych o niewielkiej liczebności (<100 chorych w grupie). Badanie z udziałem chorych na RRMS. W badaniu uczestniczyli chorzy ze średnią częstością rzutów w czasie ostatnich 12 miesięcy przed badaniem wynoszącą 0,47-0,58 rzut/rok.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>De Stefano 2016</i> [140]	Niewłaściwy komparator	Analiza <i>post-hoc</i> danych zbiorczych do badania <i>FREEDOMS I</i> i <i>FREEDOMS II</i> zawierająca analizę wyników FIN vs PLC w odniesieniu do zmiany objętości mózgu u chorych. Spośród analizowanych danych nie przedstawiono wyników dla podgrup ściśle odpowiadających populacji docelowej, tj. uwzględniając zarówno wcześniejsze leczenie jak i aktywność choroby (liczba rzutów oraz nowych zmian Gd (+)).
<i>Derfuss 2015</i> [141]	Niewłaściwy komparator	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>FREEDOMS I</i> i <i>FREEDOMS II</i> porównujących FIN względem placebo.
<i>Derfuss 2016</i> [142]	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> wyników z badań <i>FREEDOMS I</i> , <i>FREEDOMS II</i> oraz <i>TRANSFORMS</i> . W publikacji analizowane dane łączone z wszystkich 3 badań, niezależnie od komparatora.
<i>Dimarco 2014</i> [143]	Niewłaściwa metodyka	W publikacji wyniki z badań <i>FREEDOMS I</i> , <i>FREEDOMS II</i> oraz <i>TRANSFORMS</i> przedstawiono łącznie (bez podziału na poszczególne porównania).
<i>Disanto 2016</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym fingolimod porównywano z natalizumabem i innymi DMT, a wyniki dla pozostałych DMT przedstawiono łącznie. Ponadto nie przedstawiono informacji na temat wcześniejszego leczenia chorych stosujących fingolimod.
<i>El Ayoubi 2016</i> [145]	Niewłaściwa populacja	W badaniu porównano fingolimod z interferonem beta w populacji ogólnej RRMS; brak informacji na temat wcześniejszego leczenia.
<i>Fox 2014</i> [146]	Niewłaściwa populacja	Badanie <i>EPOC</i> . W badaniu uczestniczyli chorzy ze średnią częstością rzutów w czasie ostatnich 12 miesięcy przed badaniem wynoszącą 0,8 rzut/rok. W badaniu nie podano informacji na temat zmian w obrazie MRI przed rozpoczęciem badania. Badanie <i>EPOC</i> przeprowadzono w krótkim 6-miesięcznym okresie obserwacji.
<i>Hanson 2014</i> [147]	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>He 2015</i> [148]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne przeprowadzone w grupie chorych RRMS, w którym w grupie kontrolnej chorzy otrzymywali GA lub IFN. Nie przedstawiono wyników w podziale na poszczególne komparatory.
<i>Hersh 2016</i> [149]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. W badaniu około 20% chorych otrzymywało uprzednio NAT, a u około 60% chorych nie stwierdzono wystąpienia rzutu przed badaniem.
<i>Hughes 2014</i> [150]	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>EPOC</i> w populacji ogólnej RRMS, w której analizowano wyniki wyłącznie dla ramienia FIN.
<i>Hunter 2016</i> [151]	Niewłaściwa populacja	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>EPOC</i> . W badaniu uczestniczyli chorzy ze średnią częstością rzutów w czasie ostatnich 12 miesięcy przed badaniem wynoszącą 0,8 rzut/rok. Badanie <i>EPOC</i> przeprowadzono w krótkim 6-miesięcznym okresie obserwacji. W publikacji w grupie kontrolnej oceniano wszystkich chorych łącznie, niezależnie od przypisanego leczenia (IFN lub GA).
<i>Izquierdo 2014</i> [152]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano terapię FIN w dawkach 1,25 mg lub 5,0 mg.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Jeffery 2016</i> [153]	Niewłaściwy komparator	Analiza <i>post-hoc</i> wyników z badania <i>FREEDOMS</i> porównującego FIN vs PLC. W publikacji analizowane dane odnoszące się do zmiany objętości mózgu niezależnie od przypisanej terapii na początku badania dla porównania FIN vs PLC.
<i>Kalincik 2017a</i> [154]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym analizowano grupy chorych otrzymujących fingolimod, alemtuzumab, natalizumab lub interferon beta. W badaniu porównywano ze sobą interwencję parami względem alemtuzumabu, który nie stanowi komparatora w niniejszej analizie. Ponadto ponad 40% chorych nie otrzymywało uprzednio leczenia, a średnia rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy wynosił 1,7 rzut/rok w grupie FIN do 2,1 rzutów/rok w grupie IFN beta.
<i>Kalincik 2017b</i> [155]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym analizowano grupy chorych otrzymujących fingolimod, kladrybinę, natalizumab lub interferon beta. W badaniu porównywano ze sobą interwencję parami względem kladrybiny, która nie stanowi komparatora w niniejszej analizie.
<i>Kappos 2010</i> [156]	Niewłaściwy komparator	Badanie <i>FREEDOMS</i> porównujące FIN względem PLC (placebo nie stanowiło komparatora w niniejszej analizie). Badanie nie zostało włączone w głównej części analizy.
<i>Kappos 2013a</i> [157]	Niewłaściwy komparator	Abstrakt konferencyjny do badania <i>FREEDOMS</i> porównującego FIN z PLC. W abstrakcie przedstawiono wyniki do badania <i>FREEDOMS</i> łącznie dla FIN w dawce 0,5 mg oraz 1,25 mg.
<i>Kappos 2016a</i> [158]	Niewłaściwa metodyka	Dane zbiorcze z badania <i>FREEDOMS</i> oraz <i>FREEDOMS II</i> porównujących FIN względem placebo.
<i>Kappos 2016b</i> [159]	Niewłaściwa metodyka	Dane zbiorcze z badania <i>FREEDOMS</i> oraz <i>FREEDOMS II</i> porównujących FIN względem placebo.
<i>Khatri 2011</i> [160]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>TRANSFORMS</i> , w którym analizowano stosowanie fingolimodu względem zmiany terapii z interferonu na fingolimod (2-letnie przedłużenie badania). W publikacji nie przedstawiono wyników umożliwiających porównanie FIN z IFN.
<i>La Gioia 2016</i> [161]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym analizowano grupy chorych otrzymujących m.in. fingolimod, natalizumab, octan glatiramery lub interferonu beta. W poszczególnych ramionach kontrolnych uczestniczyło mniej niż 100 chorych w grupie. W publikacji nie podano szczegółowych danych demograficznych, a okres obserwacji wynosił 1 miesiąc.
<i>Longbrake 2016</i> [162]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne. Do badania włączano chorych na RRMS oraz SPMS <sup>33</sup> . W badaniu analizowano chorych, u których u znaczącego odsetka nie wystąpił żaden rzut choroby w okresie 12 miesięcy przed leczeniem (50% chorych w grupie FIN). Ponadto w grupie FIN uczestniczyło <100 chorych.
<i>Meng 2014</i> [163]	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.

<sup>33</sup> ang. *secondary progressive multiple sclerosis* – postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Montalban 2011</i> [164]	Niewłaściwy komparator	Badanie randomizowane porównujące FIN vs PLC. Fingolimod podawano w dawce odmiernej niż podstawowo zalecana, tj. 1,25 lub 5,0 mg.
<i>Montalban 2015</i> [165]	Niewłaściwa interwencja	Badanie <i>LONGTERMS</i> , w którym nie przedstawiono wyników dla chorych otrzymujących FIN w dawce 0,5 mg.
<i>O'Connor 2009</i> [166]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu analizowano terapię FIN w dawkach 1,25 mg lub 5,0 mg.
<i>Ontaneda 2018</i> [167]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne, porównujące FIN vs FD u chorych na MS. ARR przed rozpoczęciem terapii wynosił 0,33-0,44. Chorzy w badaniu byli uprzednio leczeni, jednakże nie podano informacji o odpowiedzi na to leczenie.
<i>Oommen 2016</i> [168]	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównywano FIN z brakiem leczenia. Nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS.
<i>Pozzilli 2010</i> [169]	Niewłaściwa metodyka	Opinia ekspercka dotycząca badania <i>TRANSFORMS</i> .
<i>Popova 2017</i> [170]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne. W grupie kontrolnej chorzy otrzymywali INF lub GA, wyniki zaprezentowano łącznie. Brak informacji dotyczącej częstości występowania rzutów przed rozpoczęciem leczenia. Ponadto liczebność chorych w grupie kontrolnej była znacząco niższa i wynosiła 68 chorych, a w grupie FIN 230 chorych.
<i>Prosperini 2016</i> [171]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne o niewielkiej liczebności grup, w którym w ramach grup oceniano po <100 chorych. Ponadto w ramieniu komparatora dla populacji RES RRMS analizowano IFN beta-1a s.c. oraz IFN beta-1b jako jedną grupę chorych, natomiast dla populacji SOT RRMS jako komparator analizowano GA lub IFN beta. Nie podano informacji jaki odsetek chorych otrzymywał poszczególne leki, jak również nie przedstawiono wyników w podziale na oba komparatory. Co więcej nie podano w publikacji szczegółowych informacji na temat dawkowania poszczególnych leków.
<i>Prosperini 2018</i> [172]	Niewłaściwa populacja	Badanie porejestacyjne porównujące FIN z FD. Średnia częstość rzutów w poprzednim roku wynosiła 1,2-1,4. 30-50% chorych nie było wcześniej leczonych. W podgrupie wcześniej leczonych częstość rzutów wynosiła 1,3 (SD=0,6), a częstość występowania zmian GD+ wynosiła około 55%. W podgrupie chorych nieleczonych częstość rzutów wynosiła <2. Brak wystarczających informacji aby uznać chorych za populację SOT RRMS. Brak analizy profilu bezpieczeństwa.
<i>Radue 2015</i> [173]	Niewłaściwa metodyka	Analiza <i>post-hoc</i> badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> oraz <i>TRANSFORMS</i> . Na podstawie danych z publikacji niemożliwe było porównanie FIN z komparatorami (dane wyłącznie dla FIN).
<i>Saida 2012</i> [174]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane porównujące FIN z PLC przeprowadzone na populacji japońskiej (populacja odmienna pod względem etnicznym od populacji polskiej). W badaniu uczestniczyło <100 chorych w poszczególnych grupach, natomiast okres obserwacji był krótki i wynosił 6 miesięcy.
<i>Sormani 2015</i> [175]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu wyniki dla dawki 0,5 mg oraz 1,25 mg przedstawiono łącznie.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Spelman 2016</i> [176]	Niewłaściwa interwencja	Badanie porównujące różne leki stosowanie w RRMS. W publikacji nie przedstawiono danych oddzielnie dla każdego leku, a także szczegółowych danych demograficznych pozwalających na określenie częstości występowania rzutów przed leczeniem.
<i>Utz 2016</i> [177]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne porównujące FIN, NAT oraz INF, przeprowadzone na grupach chorych o niewielkiej liczebności (41 chorych ogółem). W badaniu nie przedstawiono wyników w populacji RES RRMS; populację chorych wcześniej nieleczonych stanowiło 4 chorych w grupie FIN.
<i>Vollmer 2013</i> [178]	Niewłaściwy komparator	Abstrakt konferencyjny do badania <i>FREEDOMS II</i> porównującego FIN z PLC.
<i>Vollmer 2017</i> [179]	Niewłaściwa populacja	Badanie obserwacyjne porównujące FIN z fumanem dimetylu. W badaniu uczestniczyli chorzy uprzednio leczeni NAT (19-42% w grupach). Grupy różniły się względem siebie istotnie statystycznie pod względem postaci choroby (RRMS stanowiło w grupie kontrolnej jedynie 77,5%, a w grupie badanej 90%).
<i>Von Rosenstiel 2010</i> [180]	Niewłaściwy komparator	Poster konferencyjny do badania <i>FREEDOMS</i> porównującego FIN z PLC.
<i>Warrender-Sparkes 2016</i> [181]	Niewłaściwa populacja	W badaniu analizowano chorych na RRMS (74%), SPMS oraz CIS <sup>34</sup> (wyniki przedstawiono łącznie).
<i>Winges 2013</i> [182]	Niewłaściwy komparator	Retrospektywna analiza na podstawie danych z badania <i>FREEDOMS II</i> porównującego FIN z PLC, nie przedstawiono oddzielnie wyników dla FIN w dawce 0,5 mg.
<i>Yousuf 2017</i> [183]	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne porównujące FIN z brakiem leczenia, przeprowadzone na grupach chorych o niewielkiej liczebności (24 chorych w grupie FIN).
<i>Zarbin 2013</i> [184]	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza wyników z badań <i>FREEDOMS</i> , <i>FREEDOMS II</i> oraz <i>TRANSFORMS</i> odnosząca się do analizy przypadków z obrzękiem płamki żółtej. Na podstawie danych z publikacji niemożliwe było porównanie FIN z komparatorami.
<i>Zhou 2016</i> [185]	Niewłaściwa metodyka	Badanie miało na celu ocenę metody <i>Difference-in-Differences</i> u chorych na MS.

<sup>34</sup>ang. *clinically isolated syndrome* – odosobniony zespół objawów neurologicznych



## 7.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 63.**  
**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 64**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie		
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie		
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie		
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie		
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie		
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO)		Tak Nie		

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	charakterystykę badań włączonych?				
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie		
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie		
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie		
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie		
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie		
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie		
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. publication bias) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie		
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie		
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska			

- przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przeгляд systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeгляду – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przeгляд systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeгляду systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 65.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 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 66.**  
**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 67.**  
**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. Jakiegokolwiek 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. Jakiegokolwiek 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>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
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>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)</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. other bias)</b>		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.  Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<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 68.**  
**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

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <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

## 7.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 69.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

**Tabela 70.**

**Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		HR (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego							

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

Tabela 71.

**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
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 3.9, 3.9.1, 3.11 oraz 3.11.1
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdziały 3.4.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 7.2 i 7.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 3.3, 3.4
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 7.6



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)
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 7.6
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 7.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 7.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 7.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 7.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 7.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 7.6
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 3.9, 3.10, 3.11 i 3.12
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 3.15

---

## Spis tabel

<a href="#">Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I</a>	25
<a href="#">Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II</a>	31
<a href="#">Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych na podstawie badań włączonych do analizy</a>	48
<a href="#">Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RCT włączonego do analizy wg zaleceń Cochrane</a>	53
<a href="#">Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje</a>	56
<a href="#">Tabela 6. Roczna częstość rzutów (ARR)</a>	60
<a href="#">Tabela 7. Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS</a>	62
<a href="#">Tabela 8. Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd</a>	64
<a href="#">Tabela 9. Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych</a>	66
<a href="#">Tabela 10. Zmiana objętości mózgu</a>	68
<a href="#">Tabela 11. Roczna częstość rzutów (ARR)</a>	70
<a href="#">Tabela 12. Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS</a>	70
<a href="#">Tabela 13. Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd</a>	71
<a href="#">Tabela 14. Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych</a>	72
<a href="#">Tabela 15. Zmiana objętości mózgu</a>	72

---

---

<a href="#">Tabela 16. Częstość występowania zgonów</a> .....	74
<a href="#">Tabela 17. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych</a> .....	74
<a href="#">Tabela 18. Częstość występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych</a> .....	74
<a href="#">Tabela 19. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)</a> .....	75
<a href="#">Tabela 20. Częstość występowania ciężkich zaburzeń serca</a> .....	76
<a href="#">Tabela 21. Częstość występowania ciężkich zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</a> .....	76
<a href="#">Tabela 22. Częstość występowania ciężkich zaburzeń żołądka i jelit</a> .....	77
<a href="#">Tabela 23. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych</a> .....	77
<a href="#">Tabela 24. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych</a> .....	78
<a href="#">Tabela 25. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)</a> .....	78
<a href="#">Tabela 26. Częstość występowania zaburzeń psychicznych</a> .....	78
<a href="#">Tabela 27. Częstość występowania zaburzeń serca</a> .....	79
<a href="#">Tabela 28. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego</a> .....	79
<a href="#">Tabela 29. Częstość występowania zaburzeń oka</a> .....	80
<a href="#">Tabela 30. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych</a> .....	80
<a href="#">Tabela 31. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</a> .....	81
<a href="#">Tabela 32. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit</a> .....	81
<a href="#">Tabela 33. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej</a> .....	82
<a href="#">Tabela 34. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych</a> .....	82

---

---

<a href="#">Tabela 35. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania</a>	83
<a href="#">Tabela 36. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych</a>	84
<a href="#">Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych</a>	85
<a href="#">Tabela 38. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów)</a>	85
<a href="#">Tabela 39. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego</a>	85
<a href="#">Tabela 40. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</a>	86
<a href="#">Tabela 41. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit</a>	87
<a href="#">Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej</a>	87
<a href="#">Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania</a>	88
<a href="#">Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych</a>	88
<a href="#">Tabela 45. Charakterystyka przedłużenia badania TRANSFORMS</a>	89
<a href="#">Tabela 46. Definicje punktów końcowych na podstawie badań włączonych do analizy dodatkowej</a>	92
<a href="#">Tabela 47. Długookresowa skuteczność FIN</a>	93
<a href="#">Tabela 48. Długookresowy profil bezpieczeństwa FIN</a>	95
<a href="#">Tabela 49. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Gilenya® w badaniach klinicznych</a>	111
<a href="#">Tabela 50. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych fingolimodem</a>	126
<a href="#">Tabela 51. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Gilenya®</a>	128

---

---

<a href="#">Tabela 52 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla fingolimodu w populacji docelowej</a>	141
<a href="#">Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap</a>	143
<a href="#">Tabela 54. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych</a>	144
<a href="#">Tabela 55. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących stosowania fingolimodu u chorych z SOT RRMS lub RES RRMS</a>	145
<a href="#">Tabela 56. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 1</a>	163
<a href="#">Tabela 57. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 2</a>	165
<a href="#">Tabela 58. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 3</a>	169
<a href="#">Tabela 59. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 4</a>	172
<a href="#">Tabela 60. Ocena jakości przeglądów systematycznych według skali AMSTAR 2 – cz. 5</a>	174
<a href="#">Tabela 61. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap</a>	183
<a href="#">Tabela 62. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap</a>	184
<a href="#">Tabela 63. Kryteria Cook</a>	191
<a href="#">Tabela 64 Skala AMSTAR 2</a>	191
<a href="#">Tabela 65. Ocena jakości danych wg skali Jadad</a>	193
<a href="#">Tabela 66. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE</a>	193
<a href="#">Tabela 67. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane</a>	194
<a href="#">Tabela 68. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup></a>	195
<a href="#">Tabela 69. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych</a>	197
<a href="#">Tabela 70. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych</a>	197

---

---

[Tabela 71. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z \*Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań\*.....](#)198

---

---

## Spis rysunków

<a href="#">Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I</a> .....	28
<a href="#">Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II</a> .....	38

---

---

## Bibliografia

1. ABN, Association of British Neurologists, *Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis*, Pract Neurol 2015; 15: 273-279
  2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
  3. AIAQS and FEM/Cemcat, *The clinical practice guideline on the management of people with multiple sclerosis working group*, Generalitat de Catalunya, 2012
  4. AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Recommendation, Advice Np.: 3516 – December 2016, Fingolimod (Gilenya®) 0,5 mg hard capsules, 1
  5. Bermel R., Bakshi R., *The measurement and clinical relevance of brain atrophy In multiple sclerosis*, Lancet Neurol 2006, 5: 158-170
  6. 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
  7. 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
  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. HAS, Haute Autorité de Santé, *Comission de la Transparence, Avis 25 mai 2016. Gilenya 0,5 mg, gélule, plaquettes thermoformées unidoses perdorées B/7 (CIP: 3400941778537)*, 2016, 1-41
  13. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, (data dostępu 12.07.2018 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. Dziadek K., Leconte D., Grąbczewska A., *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, 2018 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. 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
18. NHS, *Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (MS)*, NHS England/D04/P/b, 2014
19. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/> (data dostępu: 12.07.2018 r.)
20. PTN, Losy J., Bartosik-Psujek H., Członkowska A. i in., *Leczenie stwardnienia rozsianego – zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego*, Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2)
21. 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
22. Shea B. J., Reeves B. C., Wells G. i in., *AMSTAR 2: critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*, BMJ 2017; 358: j4008
23. SMC, Scottish Medicines Consortium, *Fingolimod, 0,5 mg, hard capsules (Gilenya®)*, SMC No. (1038/15), 2015, 1-11
24. 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
25. Thompson A., Banwell B., Barkhof F. i in., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*, Lancet Neurol 2018, 17: 162-173

---

26. 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

### **Badania włączone do analizy:**

#### **I etap**

27. 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
  28. 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
  29. Deleu D., Mesraoua B., Canibaño B. i in., *Oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis in the Middle Eastern and North African (MENA) region: an overview*, *Curr Med Res Opin.* 2018, May 15: 1-23
  30. English C., Aloï J. J., *New FDA-Approved Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis*, *Clin Ther.* 2015 Apr 1; 37 (4): 691-715
  31. 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
  32. Graetz C., Groppa S., Zipp F. i in., *Preservation of neuronal function as measured by clinical and MRI endpoints in relapsing-remitting multiple sclerosis: how effective are current treatment strategies?* *Expert Rev Neurother.* 2018 Mar, 18 (3): 203-219
  33. 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
  34. Hamidi V., Couto E., Ringerike T. i in., *A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis*, *J Clin Med Res.* 2018, 10 (2): 88-105
  35. Hegen H., Auer M., Deisenhammer F., *Predictors of Response to Multiple Sclerosis Therapeutics in Individual Patients*, *Drugs.* 2016 Sep 21
  36. Huisman E., Papadimitropoulou K., Jarrett J. i in., *Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis*, *BMJ Open.* 2017, 7 (3): e013430
-

- 
37. 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
  38. 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
  39. 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
  40. 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
  41. Merkel B., Butzkueven H., Traboulsee A.L. i in., *Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review*, Autoimmun Rev. 2017, 16 (6): 658-665
  42. 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
  43. Sanford M., *Fingolimod: A review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Drugs 2014, 74 (12): 1411-1433
  44. 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
  45. 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
  46. 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
  47. 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

## **II etap**

---

- 
48. 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
  49. Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., *Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS*, J Neurol 2013, 260: 2023-2032
  50. 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
  51. Cree B., Cohen J., Silva D. i in., *Confirmed Disability Improvement in Patients Treated With Fingolimod in Phase 3 and Extension Trial Programmes for up to 96 Months*, 7<sup>th</sup> JointECTRIMS-ACTRIMS Meeting, 25-28 October 2017, Poster session: P672
  52. 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)
  53. 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

#### **Dodatkowa analiza bezpieczeństwa**

54. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya®*  
[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gilenya-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu 12.07.2018 r.)
  55. *Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> (data dostępu: 12.07.2018 r.)
  56. *Dane zgłoszone do centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia*, <https://www.who-umc.org/> (data dostępu: 12.07.2018 r.)
  57. European Medicines Agency, *Assessment report Gilenya; EMA/CHMP/549382/2015*, 24 september 2015: 1-66
  58. European Medicines Agency, *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, Gilenya; EMA/818399/2017*, 2018, 1-3
-

- 
59. Food and Drug Administration, *Highlights of prescribing information, Gilenya®* (fingolimod) capsules, 2018, 1-28
  60. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 29-31 October 2012*, 2012, 1-32
  61. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 8-11 April 2013*, 2013, 1-79
  62. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 2-5 September 2013*, 2013, 1-81
  63. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 09-12 March 2015*, 1-89
  64. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 04-07 May 2015*, 1-83
  65. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 26-29 September 2016*, 1-84
  66. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 09-12 January 2017*, 1-82
  67. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 29 August - 1 September 2017*, 1-136
  68. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 25-29 September 2017*, 1-100
  69. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 05-08 March 2018*, 1-102
  70. 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.*
  71. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Bezpośredni komunikat do fachowego personelu medycznego: fingolimod (Gilenya®) przeciwwskazania u pacjentów z chorobami serca* 2017, 1-3
  72. 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
  73. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący wzmożonego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas*
-

---

*rozpoczęcia produktem leczniczym Gilenya® (fingolimod) u pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, 2012, 1-2*

74. 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*
75. 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*
76. 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*
77. 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*

#### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:**

##### **I etap**

78. 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
  79. 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
  80. 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
  81. 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
-

- 
82. Deleu D., Mesraoua B., El Khider H. i in., *Optimization and stratification of multiple sclerosis treatment in fast developing economic countries: a perspective from Qatar*, Curr Med Res Opin. 2017 Mar, 33 (3): 439-458
  83. 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
  84. Faissner S., Gold R., *Efficacy and Safety of the Newer Multiple Sclerosis Drugs Approved Since 2010*, CNS Drugs. 2018, 32 (3): 269-287
  85. Farber R.S., Harel A., Lublin F., *Novel agents for relapsing forms of multiple sclerosis*, Annual Review of Medicine 2016, 67: 309-321
  86. Fernández Ó., *Is there a change of paradigm towards more effective treatment early in the course of apparent high-risk MS?* Mult Scler Relat Disord. 2017 Oct, 17: 75-83
  87. Fonseca J., *Fingolimod Real World Experience: Efficacy and Safety in Clinical Practice*, Neurosci J. 2015, 2015:389360. doi: 10.1155/2015/389360
  88. 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
  89. 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
  90. Gerardi C., Bertele V., Rossi S. i in., *Preapproval and postapproval evidence on drugs for multiple sclerosis*, Neurology 2018 May 22, 90 (21): 964-973
  91. 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
  92. Guarnera C., Bramanti P., Mazzon E., *Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*, Drug Des Devel Ther. 2017 Jul 28, 11: 2193-2207
  93. 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
-

- 
94. 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
  95. Kantor D., Johnson K., Vieira M.C. i in., *Real-world persistence with fingolimod for the treatment of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis*, J Neurol Sci. 2018 May 15, 388: 168-174
  96. 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
  97. 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
  98. Levin S.N., Kaplan T.B., *Infectious Complications of Novel Multiple Sclerosis Therapies*, Current infectious disease reports 2017, 19(2): 7
  99. Lugaresi A., di Iorio M., Travaglini D. i in., *Risk-benefit considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*, Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013, 9: 893-914
  100. McNamara C., Sugrue G., Murray B. i in., *Current and emerging therapies in multiple sclerosis: Implications for the radiologist, part 1-mechanisms, efficacy, and safety*, American Journal of Neuroradiology 2017, 38 (9): 1664-1671
  101. 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
  102. Pitteri M., Magliozzi R., Bajrami A. i in., *Potential neuroprotective effect of Fingolimod in multiple sclerosis and its association with clinical variables*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2018, 19 (4): 387-395
  103. Rommer P.S., Zettl U.K., *Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients*, Expert Opin Pharmacother 2018 Apr, 19(5): 483-498
  104. Singer B.A., *Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis*, Expert Rev Neurother. 2013; 13 (6): 589-602
  105. Smith A.L., Cohen J.A., *Multiple sclerosis: Fingolimod failure in progressive MS INFORMS future trias*, Nature Reviews Neurology 2016, 12 (5): 253-254
-



- 
106. 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
107. Thomas K., Proschmann U., Ziemssen T., *Fingolimod hydrochloride for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis*, Expert Opin Pharmacother, 2017 Oct, 18 (15): 1649-1660
108. 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
109. 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
110. 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
111. 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
112. Ziemssen T., Medin J., Couto C.A. i in., *Multiple sclerosis in the real world: A systematic review of fingolimod as a case study*, Autoimmun Rev. 2017 Apr, 16 (4): 355-376

## **II etap**

113. Achiron A., Aref H., Inshasi J. i in., *Effectiveness, safety and health-related quality of life of multiple sclerosis patients treated with fingolimod: RESULTS from a 12-month, real-world, observational PERFORMS study in the Middle East*, BMC Neurol. 2017, 17 (150): 1-13
114. Agashivala N., Wu N., Abouzaid S. i in., *Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study*, BMC Neurol. 2013, 13 (138): 1-9
115. 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*, CNS Neurosci Ther. 2014, 20 (5): 446-451
116. 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
117. Aoyama S., Mori M., Uzawa A. i in., *Serum anti-JCV antibody indexes in Japanese patients with multiple sclerosis: elevations along with fingolimod treatment duration*, Journal of Neurology 2018, 265 (5): 1145-1150
118. Baharnoori M., Gonzalez C.T., Chua A. i in., *Predictors of hematological abnormalities in multiple sclerosis patients treated with fingolimod and dimethyl fumarate and impact of*
-

- 
- treatment switch on lymphocyte and leukocyte count*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2018, 20: 51-57
119. 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*, Mult Scler. 2014, 20 (13): 1704-1713
120. Bergvall N., Makin C., Lahoz R. i in., *Comparative effectiveness of fingolimod versus interferons or glatiramer acetate for relapse rates in multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis*, Curr Med Res Opin. 2013, 29 (12): 1647-1656
121. 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
122. 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*, J Med Econ. 2014, 17 (10): 696-707
123. 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
124. 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
125. Boster A., Nicholas J., Wu N. i in., *Comparative Effectiveness Research of Disease-Modifying Therapies for the Management of Multiple Sclerosis: Analysis of a Large Health Insurance Claims Database*, Neurol Ther. 2017, 6 (1): 91-102
126. Boster A., Repovic P., Meng X. i in., *Short and long-term predictors of relapses or disability worsening in patients with multiple sclerosis in the phase 3 TRANSFORMS study*, Multiple sclerosis. Conference: 2017 americas committee for treatment and research in multiple sclerosis forum, ACTRIMS 2017. United states 2017, 23: 83-84
-

- 
127. Boster A., Repovic P., Ritter S. i in., *Short and long-term predictors of relapses or disability worsening in patients with multiple sclerosis in the phase 3 FREEDOMS and FREEDOMS II studies*, Multiple sclerosis. Conference: 2017 americas committee for treatment and research in multiple sclerosis forum, ACTRIMS 2017. United states 2017, 23: 83
128. 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*, J Neurol. 2016, 263 (2): 327-333
129. Calabresi P., Radue E.-W., Goodin D. i in., *Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*, Lancet Neurol 2014, 13: 545-556
130. Calkwood J., Cree B., Crayton H. i in., *Impact of a switch to fingolimod versus staying on glatiramer acetate or beta interferons on patient- and physician-reported outcomes in relapsing multiple sclerosis: post hoc analyses of the EPOC trial*, BMC Neurol. 2014, 14 (220): 1-11
131. 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*, J Med Econ. 2013, 16 (7): 859-865
132. Cascione M., Tenenbaum N., Wendt J. i in., *Treatment retention on fingolimod compared with injectable multiple sclerosis therapies in African-American patients: A subgroup analysis of a randomized phase 4 study*, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2018, 25: 50-56
133. 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*, Adv Ther. 2014, 31 (10): 1072-1081
134. 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
135. Comi G., Patti F., Rocca M. A. i in., *Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study)*, J Neurol. 2017, 264 (12): 2436-2449
-

- 
136. 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
137. Cree B.A.C., Arnold D.L., Cascione M. i in., *Phase IV study of retention on fingolimod versus injectable multiple sclerosis therapies: a randomized clinical trial*, Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2018, 11
138. D'Amico E., Leone C., Zanghi A. i in., *Lateral and escalation therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparative study*, Journal of Neurology 2016, 263 (9): 1802-1809
139. D'Amico E., Patti F., Zanghi A. i in., *Lateral switch to IFN beta-1a 44 mcg may be effective as escalation switch to fingolimod in selected persons with relapsing remitting multiple sclerosis: a real-world setting experience*, Expert Rev Clin Pharmacol. 2018, 11 (5): 531-536
140. De Stefano N., Tomic D., Radue E. W. i in., *Effect of fingolimod on diffuse brain tissue damage in relapsing-remitting multiple sclerosis patients*, Mult Scler Relat Disord. 2016, 7: 98-101
141. Derfuss T., Bergvall N. K., Sfikas N., Tomic D. L., *Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis*, Curr Med Res Opin. 2015, 31 (9): 1687-1691
142. Derfuss T., Ontaneda D., Nicholas J. i in., *Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials*, Mult Scler Relat Disord. 2016, 8: 124-30
143. 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
144. 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
145. 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
146. 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*, Mult Scler Relat Disord. 2014, 3 (5): 607-19
-

- 
147. 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
148. He A., Spelman T., Jokubaitis V. i in., *Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis*, JAMA Neurol. 2015, 72 (4): 405-413
149. 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
150. 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
151. 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): 190-198
152. 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
153. Jeffery D. R., Di Cantogno E. V., Ritter S. i in., *The relationship between the rate of brain volume loss during first 24 months and disability progression over 24 and 48 months in relapsing MS*, J Neurol. 2016, 263 (2): 299-305
154. Kalincik T., Brown J. W. L., Robertson N. i in., *Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study*, Lancet Neurol. 2017, 16 (4): 271-281
155. Kalincik T., Jokubaitis V., Spelman T. i in., *Cladribine versus fingolimod, natalizumab and interferon  $\beta$  for multiple sclerosis*, Mult Scler. 2017, 1352458517728812
156. 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
157. 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
-

- 
158. Kappos L., De Stefano N., Freedman M. S. i in., *Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Mult Scler.* 2016, 22 (10): 1297-1305
159. 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*, *J Neurol.* 2016, 263 (2): 354-360
160. 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
161. 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
162. Longbrake E. E., Cross A. H., Salter A., *Efficacy and tolerability of oral versus injectable disease-modifying therapies for multiple sclerosis in clinical practice*, *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2016, 2
163. 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
164. Montalban X., Comi G., O'Connor P., *Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study*, *Mult Scler.* 2011, 17 (11): 1341-1350
165. 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
166. 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
167. Ontaneda D., Nicholas J., Carraro M. i in., *Comparative effectiveness of dimethyl fumarate versus fingolimod and teriflunomide among MS patients switching from first-generation platform therapies in the US*, *Mult Scler Relat Disord.* 2018, 27: 101-111
168. 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
-

- 
169. 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
170. Popova E. V., Boiko A. N., Boiko O. V. i in., *Results of a Randomized Open Multicenter Comparative Study of the Tolerability and Safety of Gilenya (fingolimod) in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis (the GIMN study)*, Neuroscience and behavioral physiology 2017, 47 (1): 102-106
171. 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
172. Prosperini L., Lucchini M., Haggiag S. i in., *Fingolimod vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis: A real-world propensity score-matched study*, Neurology 2018, 91 (2): 153-161
173. Radue E. W., Barkhof F., Kappos L. i in., *Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis*, Neurology 2015, 84 (8): 784-93
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. 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
176. Spelman T., Mekhael L., Burke T. i in., *Risk of early relapse following the switch from injectables to oral agents for multiple sclerosis*, Eur J Neurol. 2016, 23 (4): 729-36
177. Utz K. S., Lee D. H., Lämmer A. i in., *Cognitive functions over the course of 1 year in multiple sclerosis patients treated with disease modifying therapies*, Ther Adv Neurol Disord. 2016, 9 (4): 269-80
178. Vollmer T., Jeffery D., Goodin D. i in., *Long-term safety of fingolimod in patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis: Results from phase 3 freedoms II extension study*, Neurology 2013, 80 (7), suppl P01.165
179. Vollmer B.; Nair K. V.; Sillau S. H. i in., *Comparison of fingolimod and dimethyl fumarate in the treatment of multiple sclerosis: Two-year experience*, Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical. 3 (3) 2017
180. 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
-

- 
181. 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
182. 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
183. Yousuf F., Dupuy S. L., Tauhid S. i in., *A two-year study using cerebral gray matter volume to assess the response to fingolimod therapy in multiple sclerosis*, J Neurol Sci. 2017, 383: 221-229
184. 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): 1432-1439
185. 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
-