

Analiza Kliniczna

Mayzent[®] (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego
z aktywnością choroby

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 30 kwietnia 2020 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
ANALIZA KLINICZNA	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Metodyka	19
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	19
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	19
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	20
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	21
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	23
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	23
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	23
2.2 Ocena bezpieczeństwa	24
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	24
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	24
2.5 Analiza statystyczna.....	24
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	26
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	29
5 Siponimod vs placebo – badania z randomizacją	31
5.1 Opis metodyki włączonych badań	31
5.1 Charakterystyka włączonej populacji.....	40
5.1.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	40
5.1.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	45
5.2 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	50
5.3 Wiarygodność zewnętrzna – zgodność metodologii badania <i>EXPAND</i> z wnioskowanym programem lekowym	51
5.4 Skuteczność kliniczna.....	57
5.4.1 Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności (CDP-3).....	59
5.4.1.1 Ogólna populacja badania	59
5.4.1.2 Populacja z aktywną chorobą	60

5.4.1.3	Predefiniowane podgrupy chorych.....	60
5.4.2	Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności (CDP-6).....	64
5.4.2.1	Ogólna populacja badania	64
5.4.2.2	Populacja z aktywną chorobą	65
5.4.2.3	Predefiniowane podgrupy chorych.....	65
5.4.3	Średnioroczna częstość rzutów (ARR)	69
5.4.3.1	Ogólna populacja badania	69
5.4.3.2	Populacja z aktywną chorobą	70
5.4.4	Czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby.....	70
5.4.5	Czas do 3-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia o co najmniej 20% w teście szybkości chodu (T25FW)	71
5.4.5.1	Ogólna populacja badania i analiza <i>post-hoc</i>	71
5.4.5.2	Populacja z aktywną chorobą	72
5.4.6	Ocena chodu w skali MSWS-12	72
5.4.7	Zmiana objętości ognisk chorobowych w obrazie T2	73
5.4.7.1	Ogólna populacja badania	73
5.4.7.2	Populacja z aktywną chorobą	74
5.4.8	Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2.....	74
5.4.8.1	Ogólna populacja badania	74
5.4.8.2	Populacja z aktywną chorobą	75
5.4.9	Liczba nowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1-zależnym (T1 Gd+).....	76
5.4.9.1	Ogólna populacja badania	76
5.4.9.2	Populacja z aktywną chorobą	77
5.4.10	Zmiana objętości mózgu	77
5.4.10.1	Ogólna populacja badania.....	77
5.4.10.2	Populacja z aktywną chorobą.....	82
5.4.11	Ocena współczynnika transferu magnetyzacji (MTR).....	83
5.4.12	Zmiana terapii na siponimod bez zaślepienia	83
5.4.13	Ocena zaburzeń funkcji poznawczych.....	84
5.4.13.1	Populacja ogólna badania i wybrane podgrupy	84
5.4.13.2	Populacja z aktywną chorobą.....	88

5.4.14	Ocena niepełnosprawności za pomocą nowych podskali EDSS (MI i C)	89
5.4.15	Czas do progresji w EDSS ≥ 7 punktów	90
5.4.16	Ocena niepełnosprawności i funkcji poznawczych w ramach złożonego punktu końcowego (CEP).....	91
5.5	Bezpieczeństwo	94
5.5.1	AEs ogółem.....	95
5.5.2	Poszczególne AEs	95
5.5.3	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	97
5.5.4	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	98
5.5.5	Zgony.....	99
5.5.6	AEs kardiologiczne.....	100
5.5.7	AEs charakterystyczne dla modulatorów receptora S1P	102
5.5.8	Nowotwory złośliwe odnotowane jako AEs	104
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	106
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	110
8	Badania w toku.....	112
9	Wyniki	113
10	Dyskusja	123
11	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	128
12	Wnioski końcowe	130
13	Załączniki.....	131
13.1	Dodatkowe wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych – mitoksantron w populacji pacjentów z SPMS	131
13.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	139
13.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias	139
13.2.2	Skala Jadad.....	140
13.2.3	Skala AMSTAR 2	140
13.2.4	Rozszerzona skala niepełnosprawności/niewydolności ruchowej (EDSS), skala Kurtzkiego 147	
13.2.5	Test SDMT.....	150
13.2.6	Test PASAT	150
13.2.7	Test BVMT-R	151

13.2.8	Skala MSWS-12	151
13.2.9	Test T25FW	152
13.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	152
13.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	154
13.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 155	
13.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	155
13.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	155
13.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	156
13.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	158
	Wkład autorów w opracowanie raportu	164
	Spis Tabel	165
	Spis Wykresów	169
	Piśmiennictwo	170

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AHSCT	Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (z ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AIDS	Zespół nabytego upośledzenia odporności (z ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARMS	Agresywna rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (z ang. <i>aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis</i>)
ARR	Roczny wskaźnik częstości rzutów choroby (z ang. <i>annualized relapse rate</i>)
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
bd.	Brak danych
BSC	Najlepsza opieka medyczna (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
BVMT-R	Test neuropsychologiczny służący ocenie pamięci wizualno-przestrzennej oraz zdolności uczenia się (z ang. <i>Brief Visuospatial Memory Test–Revised</i>)
CDP	Potwierdzona progresja choroby (z ang. <i>confirmed disease progression</i>)
CEP	Złożony punkt końcowy (z ang. <i>composite endpoint</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CSG	Grupa pacjentów kontynuująca siponimod w fazie rozszerzonej badania <i>EXPAND</i>
DLCO	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (z ang. <i>Diffusing Capacity Of The Lung For Carbon Monoxide</i>)
DMT	Terapia modyfikująca przebieg choroby (z ang. <i>Disease Modifying Therapy</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
eC-SSRS	Skala oceny skłonności samobójczych, opracowana na Uniwersytecie Columbia (wersja elektroniczna, z ang. <i>electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>),
EDSS	Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności (z ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FAS	Cała analizowana populacja (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1 – z ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)

GGT	Gamma - Glutamylotranspetydaza
HAV	Wirus zapalenia wątroby typu A (z ang. <i>Hepatitis A Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HEV	Wirus zapalenia wątroby typu E (z ang. <i>Hepatitis E Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IFN	Interferon
IRT	Interaktywny system odpowiedzi (z ang. <i>Interactive Response System</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
MCT	Pomiar EKG z użyciem urządzenia mobilnego (ang. <i>mobile cardiac telemetry</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (z ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)
MSSS	Wskaźnik ciężkości stwardnienia rozsianego (z ang. <i>multiple sclerosis severity score</i>)
MSWS-12	Dwunastoczynnikowa skala chodu (z ang. <i>12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale</i>)
MTR	Współczynnik transferu magnetyzacji (z ang. <i>magnetization transfer ratio</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NABT	Tkanka mózgu o prawidłowym wyglądzie (z ang. <i>normal appearing brain tissue</i>),
NAWM	Istota biała mózgu o prawidłowym wyglądzie (z ang. <i>normal appearing white matter</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NYHA	Skala oceny niewydolności serca Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PASAT	Test neuropsychologiczny służący ocenie koncentracji i podtrzymywania uwagi oraz szybkości przetwarzania bodźców i pamięci operacyjnej (z ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>)
PBO	Placebo
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)

PE	Plazmafereza (z ang. <i>plasma exchange</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (z ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i>)
PPS	Populacja analizowana zgodnie z protokołem badania (ang. <i>per-protocol set</i>)
PRAC	Komisja UE oceniająca ryzyko farmakologiczne (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSG	Grupa pacjentów przechodząca z placebo na siponimod w fazie rozszerzonej badania <i>EXPAND</i>
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RRMS	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (z ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SDMT	Test neuropsychologiczny służący ocenie sprawności uwagi i funkcji poznawczych (z ang. <i>Symbol Digit Modalities Test</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SIP	siponimod
SMQ	Ustandaryzowane terminy MedDRA (SMQ, z ang. <i>Standardized MedDRA Queries</i>)
SOC	Klasy układowo-narządowe według klasyfikacji MedDRA (z ang. <i>System organ class</i>)
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (z ang. <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa siponimodu (Mayzent®) w leczeniu dorosłych chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS, ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*), z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny siponimodu w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii siponimodem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek od 18 roku życia;
 - wcześniejsze rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonald'a;
 - rozpoznanie aktywnej postaci wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego definiowanej jako aktywność kliniczna lub/i radiologiczna w ciągu ostatnich 24 miesięcy;
 - EDSS od 3,0 do 6,5 punktu;
 - udokumentowana progresja EDSS niezwiązana z rzutem wynosząca co najmniej 1 punkt w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS < 6,0 i co najmniej 0,5 punktu w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS ≥ 6,0 odnotowana w ciągu ostatnich 24 miesięcy;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** siponimod 2 mg w postaci doustnej tabletki raz dziennie;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, z ang. *Best Supportive Care*)/placebo
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - potwierdzona progresja niesprawności w EDSS utrzymująca się przez przynajmniej 3 lub 6 miesięcy (CDP-3, CDP-6)
 - średnioroczna częstość rzutów choroby (ARR, *annualised relapse rate*)
 - czas do wystąpienia rzutu choroby

- potwierdzone pogorszenie o co najmniej 20% w teście szybkości chodu (T25FW, z ang. *25-foot walk test*)
 - Ocena chodu w skali MSWS-12 (z ang. *Multiple Sclerosis Walking Scale*)
 - zmiana objętości ognisk chorobowych w obrazie T2
 - liczba nowych lub powiększających się ognisk chorobowych w obrazie T2
 - liczba nowych zmian Gd+ w obrazie T1 (T1 Gd+)
 - zmiana objętości mózgu (w tym zmiany objętości istoty szarej i wzgórza)
 - ocena zaburzeń funkcji poznawczych
 - jakość życia
 - przeżycie całkowite
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej (kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub badania oparte na rejestrach) w formie pełnotekstowej, oraz abstrakty lub plakaty bądź prezentacje do doniesień konferencyjnych dostarczających dodatkowych danych do badań pełnotekstowych spełniających pozostałe kryteria włączenia, przeglądy systematyczne, oceniające siponimod stosowany w leczeniu docelowej populacji chorych.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z

włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 2 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: *Dumitrescu 2019* i *Nandoskar 2017*. Na ich podstawie można stwierdzić, że siponimod charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Do tego lek ten istotnie, o odpowiednio 21% i 24%, redukuje ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności w EDSS (odpowiednio dla 3 i 6 miesięcy), a także zmniejsza roczną częstość rzutów, utratę objętości mózgu oraz aktywność choroby w obrazie MRI. Opisane przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania.

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *EXPAND* (publikacja *Kappos 2018* oraz doniesienia konferencyjne *Arnold 2019, Arnold 2020, Benedict 2018, Benedict 2018a, Benedict 2019, Cree 2018, Cree 2018a, Cutter 2019, Cutter 2020, Fox 2020, Gold 2019, Kappos 2019, Kappos 2020* i *Vermersch 2019*), oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo siponimodu (SIP) w porównaniu do placebo (PBO), w populacji dorosłych pacjentów (mITT, 1099 vs 546) z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS), udokumentowaną progresją EDSS, z wynikiem skali EDSS 3,0-6,5, w okresie obserwacji o medianie 21 miesięcy. Ponadto w abstrakcie *Kappos 2020* przedstawiono także ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w fazie rozszerzonej próby (łączny czas trwania badania ≤ 5 lat – w fazie wyróżniono dwie grupy: CSG,

czyli chorych, którzy byli leczeni siponimodem zarówno w fazie podstawowej, jak i rozszerzonej i PSG, czyli pacjentów, którzy w fazie podstawowej otrzymywali placebo, a w fazie rozszerzonej siponimodem). Ponad połowa włączonych pacjentów (około 55%) miała wysoki stopień niepełnosprawności w skali EDSS (wynik ≥ 6 punktów), większość (około 60%) stanowiły kobiety i w większości ($> 80\%$) chorzy mieli więcej niż 41 lat. Średni czas od diagnozy MS wynosił około 12 lat. W doniesieniu konferencyjnym i plakacie *Gold 2019* przedstawiono wyniki podgrupy chorych z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem rzutów choroby w ciągu 2 lat poprzedzających badanie lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych (≥ 1 zmian T1 Gd+).

Skuteczność kliniczna

Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności (CDP-3, z ang. *3-month confirmed disability progression*). Wśród chorych z **aktywną chorobą** obserwowano istotne zmniejszenie o 31% ryzyka wystąpienia progresji w EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) utrzymującej się przynajmniej 3 miesiące w danym punkcie czasowym przy zastosowaniu siponimodu w porównaniu do placebo: HR = 0,69 (95% CI 0,53; 0,91), $p = 0,0094$. W **populacji ogólnej** badania ryzyko CDP-3 w danym punkcie czasowym było znamienne, o 21% mniejsze w grupie siponimodu w porównaniu do placebo: HR = 0,79 (95% CI: 0,65; 0,95), $p = 0,013$. Wyniki te potwierdziły również przeprowadzone analizy wrażliwości oraz spójne wyniki w predefiniowanych podgrupach chorych, z nieistotnymi wynikami testów interakcji. W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) wykazano, że progresja niepełnosprawności utrzy-

mująca się przynajmniej 3 miesiące była znacznie rzadsza w grupie CSG w porównaniu do grupy PSG ($p = 0,0064$).

Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności (CDP-6, z ang. *6-month confirmed disability progression*). W podgrupie pacjentów z **aktywną chorobą** leczonych siponimodem obserwowano znamienne, o 37% zmniejszenie ryzyka CDP-6 w danym punkcie czasowym w porównaniu do placebo: HR = 0,63 (95% CI 0,47; 0,86), $p = 0,0040$. W **populacji ogólnej** badania ryzyko CDP-6 w danym czasie było niższe o 26% w grupie leczonej siponimodem, w porównaniu do kontroli, i różnice te były znamienne statystycznie: HR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,92), $p = 0,0058$. Wnioskowanie potwierdza spójne wyniki w predefiniowanych podgrupach chorych. W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) wykazano, że progresja niepełnosprawności utrzymująca się przynajmniej 6 miesięcy była istotnie rzadsza w grupie CSG w porównaniu do grupy PSG ($p = 0,0048$). Mediana czasu do wystąpienia CDP-6 nie została osiągnięta dla grupy CSG, natomiast w grupie PSG wyniosła 51,7 miesiąca.

Średnioroczna częstość rzutów choroby (ARR, z ang. *annualised relapse rate*). W podgrupie chorych z **aktywną chorobą** zastosowanie siponimodu skutkowało istotnym zmniejszeniem wobec placebo średniorocznej częstości rzutów choroby: rate ratio = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,77), $p = 0,0005$. Podobnie, w **populacji ogólnej** średnioroczna częstość rzutów choroby była znacznie, ponad dwukrotnie niższa u chorych leczonych siponimodem, w porównaniu do placebo: 0,07 (95% CI: 0,06; 0,09) vs 0,16 (95% CI: 0,12; 0,21); rate ratio = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,59), $p < 0,0001$. W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) odnotowano istotną, 52% redukcję w ocenie średniorocznej częstości rzutów,

która wynosiła w grupie CSG 0,054, a w grupie PSG 0,097 ($p < 0,0001$).

Czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby. W populacji ogólnej badania rzutu choroby doświadczyło 11% chorych z grupy siponimodu oraz 19% chorych z grupy placebo – siponimod zmniejszał ryzyko pojawienia się rzutu choroby o 46% w porównaniu do placebo, a różnice te były znamienne statystycznie: HR = 0,54 (95% CI: 0,41; 0,70), $p < 0,0001$.

Czas do 3-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia o co najmniej 20% w teście szybkości chodu (T25FW, z ang. 25-foot walk test). W podgrupie z aktywną chorobą ryzyko pogorszenia wyniku testu T25FW o przynajmniej 20% było niższe w danym punkcie czasowym w grupie siponimodu, ale różnice w porównaniu do placebo w nie osiągnęły znamienności statystycznej: HR = 0,86 (95% CI: 0,68; 1,08); $p = 0,1879$. Podobnie w populacji ogólnej, jak również w podgrupie chorych z wyjściowym EDSS $\leq 5,5$ (analiza *post-hoc*) ryzyko to było niższe w przypadku siponimodu, ale różnice nieistotne statystycznie, odpowiednio: HR = 0,94 (95% CI: 0,80; 1,10), $p = 0,44$ oraz HR = 0,85 (95% CI: 0,65; 1,17), $p = 0,1265$.

Ocena chodu w skali MSWS-12 (z ang. Multiple Sclerosis Walking Scale). Ogółem, w łącznej populacji, średnia różnica w zmianie wyniku oceny MSWS-12 w trakcie wszystkich wizyt (ocena do 30 miesięcy) pomiędzy grupą otrzymującą siponimod oraz placebo wyniosła -1,77 (95% CI: -3,59; 0,05), $p = 0,057$, różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Zmiana objętości ognisk chorobowych w obrazie T2. W podgrupie z aktywną chorobą zwiększenie objętości ognisk chorobowych w obrazie T2 było niższe u chorych otrzymujących siponimod, w porównaniu do placebo, w każdym

z rozpatrywanych okresów. Różnica pomiędzy grupami w każdej z analiz (miesiące 0-12 oraz 0-24) przekraczała 1000 mm³ i była znamienna statystycznie – w szczególności, różnica odnotowana w miesiącach 12-24 pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła MD = -1161,5 mm³, $p < 0,0001$. W populacji ogólnej badania średnia zmiana od wartości wyjściowej objętości ognisk chorobowych w obrazie T2 pomiędzy 12 a 24 miesiącem wyniosła 183,9 mm³ w grupie siponimodu oraz 879,2 mm³ w grupie placebo, co stanowiło istotną statystycznie różnicę: MD = -695,3 (95% CI: -877,3; -513,3), $p < 0,0001$. Znamienne różnice między grupami odnotowano także w 12 i 24 miesiącu ($p < 0,0001$ w obu przypadkach).

Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2. W podgrupie z aktywną chorobą średnia liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 była istotnie mniejsza wśród chorych otrzymujących siponimod (1,1) w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (5,8): rate ratio = 0,197 (95% CI: 0,15; 0,26), $p < 0,0001$. W całej analizowanej populacji, w grupie pacjentów otrzymujących siponimod, średnia liczba nowych lub powiększających się zmian chorobowych w obrazie T2 (0,70 [95% CI: 0,58; 0,84]) była mniejsza niż w grupie otrzymującej placebo 3,60 (95% CI: 3,03; 4,29): rate ratio = 0,19 (95% CI: 0,16; 0,24), $p < 0,0001$. Prawdopodobieństwo braku nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 było istotnie wyższe wśród chorych otrzymujących siponimod w porównaniu do placebo: RB = 1,53 (95% CI: 1,35; 1,73), NNT = 6 (95%CI: 5; 7), $p < 0,0001$.

Liczba nowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1-zależnym (T1 Gd+). W podgrupie z aktywną chorobą przy zastosowaniu siponimodu odnotowano znamienne mniejszą liczbę nowych

zmian T1 Gd+ (0,2) w porównaniu do placebo (1,1): rate ratio = 0,15 (95% CI: 0,10; 0,22), $p < 0,0001$. W **łączonej populacji** w okresie do 24 miesięcy liczba nowych ognisk T1 Gd+ wyniosła 0,08 (95% CI: 0,07; 0,10) w grupie siponimodu i była istotnie, o 86% mniejsza od kontroli – 0,60 (95% CI: 0,47; 0,76): rate ratio = 0,14 (95% CI: 0,10; 0,19), $p < 0,0001$. Prawdopodobieństwo braku nowych zmian T1 Gd+ po zastosowaniu siponimodu było istotnie wyższe niż w grupie placebo: RB = 1,34 (95% CI: 1,25; 1,43), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$.

Zmiana objętości mózgu. W podgrupie z **aktywną chorobą**, u chorych otrzymujących siponimod procentowe zmniejszenie objętości mózgu było niższe w porównaniu do placebo w każdym z okresów obserwacji, ale istotne różnice pomiędzy grupami zaobserwowano jedynie dla zmian w okresie pierwszych 12 miesięcy: MD = 0,17, $p = 0,002$. W **populacji ogólnej** badania, w łącznym okresie obserwacji (ocena do 30. miesiąca) średnia utrata objętości mózgu wyniosła 0,50% u chorych otrzymujących siponimod, i była mniejsza niż ta obserwowana w grupie placebo (0,65%); różnice między grupami były istotne: 0,15 (95% CI: 0,07; 0,23), $p = 0,0002$. Siponimod również istotnie zmniejszał utratę objętości istoty szarej mózgu, co wiąże się z narastaniem niepełnosprawności ruchowej i pogorszeniem funkcji poznawczych (zmniejszenie w stosunku do grupy placebo o 88% po roku, oraz o 43% po 2 latach, $p < 0,0001$ dla obu przypadków), a także objętości wzgórza (47% po roku oraz 31% po 2 latach, $p < 0,0001$ w obu przypadkach).

Ocena współczynnika transferu magnetyzacji (wskaźnik zawartość mieliny w mózgowiu) dowodzi, że siponimod w porównaniu do placebo powoduje istotne zmniejszenie spadku wartości

MTR w czasie w analizowanych obszarach (wyglądająca na prawidłową tkanka mózgu i istotna biała oraz korowa istota szara). Ponadto poprawia on także wskaźnik odzysku MTR w nowopowstałych zmianach – w grupie SIP wyniósł on -1,321, a w grupie PBO -1,506, a obserwowane różnice były istotne: MD = 0,185 (95% CI: 0,056; 0,314), $p = 0,005$. Może to być spójne z obserwacjami z badań przedklinicznych, gdzie wykazano, że siponimod wpływa na remielinizację.

Czas do progresji w EDSS ≥ 7 punktów. W **populacji ogólnej** mediana czasu do progresji choroby wymagającej korzystania z wózka inwalidzkiego była znamienne wyższa wśród chorych otrzymujących siponimod w porównaniu do placebo: 16,3 vs 12,0 lat (ekstrapolacja); HR = 0,64 (95% CI: 0,41; 1,00), $p = 0,0483$.

Ocena zaburzeń funkcji poznawczych. W podgrupie chorych z **aktywną chorobą** ocenie poddano ryzyko wystąpienia istotnego klinicznie (≥ 4 punkty) pogorszenia funkcji poznawczych w skali SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*) utrzymującego się przez przynajmniej 6 miesięcy. Liczbowo hazard względny dla porównania siponimodu i placebo był zbliżony do tego obserwowanego w populacji ogólnej, ale wynik nie osiągnął znamienności statystycznej: HR = 0,73 (95% CI: 0,53; 1,01), $p = 0,0561$. Ogółem, w **populacji ogólnej** badania, różnica wyniku SDMT po 24 miesiącach wskazywała na korzystny efekt siponimodu wobec placebo, i różnice te były znamienne statystycznie: MD = 2,48, $p = 0,0004$. Po 24 miesiącach, poprawę o 3 oraz o 4 punkty wyniku skali SDMT zaobserwowano u 44,8% oraz 40,8% chorych z grupy siponimodu, oraz u 38,8% i 30,2% chorych z grupy placebo. Siponimod istotnie, o 21,3% zmniejszał ryzyko potwierdzonego, istotnego klinicznie pogorszenia funkcji poznawczych

w stosunku do placebo w danym punkcie czasowym: HR= 0,79 (95% CI: 0,65; 0,96), p = 0,0157. Ponadto w doniesieniu *Benedict 2019* podano, że zarówno w 12, jak i 24 miesiącu, a także dla średniej wszystkich wizyt odnotowano różnice istotne na korzyść siponimodu w zmianach wyniku skali SDMT, odpowiednio MD = 1,09 (95% CI: 0,23; 1,94), p = 0,0132, MD = 2,30 (95% CI: 1,11; 3,50), p = 0,0002 i MD = 1,38 (95% CI: 0,58; 2,18), p = 0,0007.

Ocena niepełnosprawności i funkcji poznawczych w ramach złożonego punktu końcowego (CEP, z ang. *composite endpoint*). Ocenę złożonego punktu końcowego obejmującego CDP-6 oraz istotne klinicznie (≥ 4 punktu) pogorszenie funkcji poznawczych (potwierdzone w okresie 6 msc) w skali SDMT przeprowadzono dla **populacji ogólnej** badania. Wynik wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby w zakresie funkcjonalności ruchowej i poznawczej w danym punkcie czasowym u chorych leczonych siponimodem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: HR = 0,75 (95% CI: 0,63; 0,88), p = 0,0008. W większości analizowanych podgrup wyniki były zgodne z populacją ogólną badania. W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) wykazano, że ryzyko pogorszenia SDMT ≥ 4 punktów utrzymujące się przez przynajmniej 6 miesięcy zmniejszyło się w grupie CSG w porównaniu do PSG o 23% (0,77 [0,65; 0,92]), co korespondowało z 62% opóźnieniem dla 25 percentyla, odpowiednio 29,6 vs 18,3 miesiąca (p = 0,0014).

Bezpieczeństwo

Ogółem, zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występowały często. Co najmniej jedno ze zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 88,7% pacjentów z grupy SIP oraz u 81,5% pacjentów z grupy PBO. Ryzyko wystąpienia

tych zdarzeń było nieznacznie wyższe w grupie SIP, a różnice były istotne statystycznie: RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,14), NNH = 14 (95%CI: 10; 29), p = 0,0002. W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) odnotowano, że częstość występowania AEs na 100 pacjento-lat była zgodna z podstawową fazą próby. Nie poczyniono w czasie jej trwania żadnych nowych obserwacji odnośnie profilu bezpieczeństwa siponimodu.

W przypadku najczęstszych AEs, raportowanych u przynajmniej 5% pacjentów w każdej z badanych grup, w większości raportowanych zdarzeń nie wystąpiły różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami. Wyjątek stanowiły nudności: 6,7% vs 3,5%: RR = 1,93 (95%CI: 1,18; 3,17), NNH = 31 (95%CI: 19; 90), p = 0,0088 oraz podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej: 5,9% vs 1,5% : RR = 4,04 (95%CI: 1,95; 8,35), NNH = 23 (95%CI: 17; 37), p = 0,0002.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały niezbyt często: 17,9% w grupie SIP vs 15,2% w grupie PBO, a różnice nie były istotne statystycznie: RR = 1,18 (95%CI: 0,93; 1,49); p = 0,1693. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które raportowano u przynajmniej 0,5% pacjentów w każdej z badanych grup również nie wykazywały istotnych statystycznie różnic. Wyjątek stanowiło ryzyko wystąpienia rzutów choroby, które było istotnie mniejsze w grupie przyjmującej siponimod w porównaniu do grupy otrzymującej placebo: 0,2% vs 1,3%, RR = 0,14 (95%CI: 0,03; 0,68), NNT = 91 (95%CI: 49; 811), p = 0,0147.

W grupie leczonej siponimodem 7,6% pacjentów przerwało leczenie z powodu AEs, natomiast w grupie otrzymującej placebo – 5,1% pacjentów; różnice nie były istotne statystycznie: RR = 1,49 (95%CI: 0,98; 2,26), p = 0,0596. Podobnie, znamiennej różnic nie odnotowano w

przypadku ciężkich AEs prowadzących do zakończenia leczenia: 3,3% vs 2,4%, RR = 1,38 (95%CI: 0,74; 2,57), p = 0,3177 oraz w przypadku nieciężkich AEs, prowadzących do zakończenia leczenia: 4,4% vs 2,7%: RR = 1,59 (95%CI: 0,90; 2,81), p = 0,1113.

Częstość raportowanych zgonów była bardzo niska – w obu grupach odnotowano po 4 przypadki zgonów. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,50 (95%CI: 0,12; 1,98), p = 0,3212.

W przypadku kardiologicznych zdarzeń niepożądanych, raportowano spadek akcji serca, bradykardię oraz bradykardię zatokową. Spośród całej populacji badanych, co najmniej jedno z tych zdarzeń wystąpiło u 6% pacjentów otrzymujących siponimod oraz u 3% pacjentów przyjmujących placebo. Aby zmniejszyć ryzyko nadmiernego spadku spoczynkowej akcji serca u pacjentów przyjmujących siponimod, w trakcie pierwszych 6-ciu dni badania dawka przyjmowanej przez chorych interwencji była stopniowo zwiększana od 0,25 mg do dawki docelowej 2,0 mg. Po 7 dniach (przy osiągniętej dawce docelowej 2 mg) w grupie SIP spadek średnich pomiarów akcji serca był znacznie mniejszy w porównaniu do pierwszego dnia stosowania leku. Różnice w stosunku do grupy PBO były również zauważalnie mniejsze, co wskazywało na adaptację pacjentów na stopniowe zwiększanie dawki leku.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, powiązanymi z podaniem modulatora receptora S1P w obu grupach były zdarzenia z kategorii infekcje i zakażenia pasożytnicze. Raportowano je u prawie połowy pacjentów: 49,0% vs 49,1%, RR = 1,00 (95%CI: 0,90; 1,11), p = 0,9879. Różnice nie były istotne statystycznie

nie Zdarzeniami, które występowały statystycznie istotnie częściej u chorych przyjmujących siponimod były: zdarzenia, przy których następuje konieczność przeprowadzenia badań diagnostycznych wątroby i oceny objawów (ang. *Liver-related investigations, signs and symptoms*; szeroki zakres SMQ): 12,3% vs 3,8%, RR = 3,19 (95%CI: 2,04; 5,00), p < 0,0001, NNH = 12 (95%CI: 10; 17), nadciśnienie tętnicze (wąski zakres SMQ): 12,5% vs 9,2%, RR = 1,36 (95%CI: 1,00; 1,85), p = 0,0491, NNH = 31 (95%CI: 16; 503), półpasiec (termin PT): 2,3% vs 0,7%, RR = 3,11 (95%CI: 1,09; 8,88), p = 0,0345, NNH = 65 (95%CI: 38; 246), obrzęki obwodowe (termin PT): 4,5% vs 2,4%, RR = 1,91 (95%CI: 1,05; 3,49), p = 0,0349, NNH = 47 (95%CI: 26; 255), obrzęk płamki żółtej (termin PT): 1,6% vs 0,2%, RR = 8,94 (95%CI: 1,20; 66,81), p = 0,0327, NNH = 69 (95%CI: 44; 161), konwulsje (w tym wszystkie typy drgawek; szeroki zakres SMQ): 1,7% vs 0,4%, RR = 4,72 (95%CI: 1,10; 20,19), p = 0,0364, NNH = 74 (95%CI: 44; 228), bradykardia (w tym wady i zaburzenia przewodzenia węzła zatokowo-przedsionkowego; szeroki zakres SMQ) w trakcie podawania pierwszych dawek leczenia: 2,6% vs 0,4%, RR = 7,20 (95%CI: 1,73; 30,08), p = 0,0068, NNH = 45 (95%CI: 30; 84) – odpowiednio dla grup SIP vs PBO.

Nowotwory złośliwe jako zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 2,1% w grupie SIP oraz u 2,6% w grupie PBO, różnice nie były istotne statystycznie – RR = 0,82 (0,42; 1,57), p = 0,5442. Ponadto, w żadnym z wyszczególnionych przypadków wystąpienia nowotworów jako AEs nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Wnioski

Przejście rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w formę wtórnie postępującą wiąże się z postępującą progresją niepełnosprawności, nie związaną z rzutami choroby. Pomimo coraz większej dostępności nowych opcji w leczeniu stwardnienia rozsianego, w polskich warunkach brak jest możliwości zastosowania leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu SPMS, co wiąże się z niezaspokojoną potrzebą medyczną u tych pacjentów. Siponimod jest doustnym, czynnościowym antagonistą receptorów sfingozyno-1-fosforanu (S1P) na limfocytach, który zapobiegając ich wyjściu z węzłów chłonnych i zmniejszając ponowne krążenie limfocytów T w ośrodkowym układzie nerwowym, ogranicza tam stan zapalny.

Siponimod stosowany w populacji chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby w ocenie klinicznej lub radiologicznej, w porównaniu do placebo wpływa na znamienne zmniejszenie ryzyka potwierdzonej progresji niepełnosprawności w skali EDSS, zapewniając także kontrolę klinicznej aktywności choroby (istotnie zmniejszenie średniorocznej częstości rzutów oraz wydłużenie czasu do pierwszego rzutu choroby) oraz aktywności w ocenie MRI (istotnie mniej nowych lub powiększających się ognisk w obrazie T2 lub mniej nowych Gd+ w T1). Zaobserwowano także mniejszy ubytek objętości mózgu w grupie siponimodu oraz znamienne mniejsze ryzyko istotnego klinicznie upośledzenia funkcji poznawczych. Profil bezpieczeństwa siponimodu jest charakterystyczny dla tej klasy leków. Nie stwierdzono by w istotny sposób zwiększał ryzyko pojawienia się ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, zgonu lub nowotworów złośliwych.

Siponimod jest skuteczną opcją terapeutyczną we wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego, opóźniając postęp upośledzenia ruchowego pacjenta oraz zapewniając kontrolę aktywności klinicznej i radiologicznej choroby, zachowując przy tym akceptowalny poziom bezpieczeństwa. Opóźniając progresję niepełnosprawności pozwala utrzymać samodzielność pacjentów w dłuższym okresie, co może przekładać się na korzyści zarówno indywidualne, jak i społeczne.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa siponimodu (Mayzent®) w leczeniu dorosłych chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS, ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*), z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (M.R., D.S.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 24 kwietnia 2020 r.):

- Annual Meeting American Academy of Neurology: 2018, 2019 i 2020 r.;
- Congress of the European Academy of Neurology: 2018 i 2019 r.;
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS): 2018 i 2019 r.;
- American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS): 2018 i 2019 r.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	siponimod[all]

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('siponimod'/exp OR 'siponimod') AND [embase]/lim

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	siponimod

Wyszukiwanie przeprowadzono do 27 kwietnia 2020 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Mayzent 2020*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek od 18 roku życia; ▪ wcześniejsze rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda ▪ rozpoznanie aktywnej postaci wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego definiowanej jako aktywność kliniczna lub/i radiologiczna w ciągu ostatnich 24 miesięcy ▪ EDSS od 3,0 do 6,5 punktu ▪ udokumentowana progresja EDSS niezwiązana z rzutem wynosząca co 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dopuszczano możliwość włączenia badań klinicznych prowadzonych w szerszej populacji pod warunkiem obecności wyników w docelowej podgrupie pacjentów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	najmniej 1 punkt w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS < 6,0 i co najmniej 0,5 punktu w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS ≥ 6,0 odnotowana w ciągu ostatnich 24 miesięcy	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> siponimod 2 mg w postaci doustnej tabletki raz dziennie 	<ul style="list-style-type: none"> nie zdefiniowano
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, z ang. <i>Best Supportive Care</i>)/placebo 	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku badań bez grupy kontrolnej nie wymagano obecności komparatora
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzona progresja niesprawności w EDSS utrzymująca się przez przynajmniej 3 lub 6 miesięcy (CDP-3, CDP-6) średnioroczna częstość rzutów choroby (ARR, <i>annualised relapse rate</i>) czas do wystąpienia rzutu choroby potwierdzone pogorszenie o co najmniej 20% w teście szybkości chodu (T25FW, z ang. <i>25-foot walk test</i>) Ocena chodu w skali MSWS-12 (z ang. <i>Multiple Sclerosis Walking Scale</i>) zmiana objętości ognisk chorobowych w obrazie T2 liczba nowych lub powiększających się ognisk chorobowych w obrazie T2 liczba nowych zmian Gd+ w obrazie T1 (T1 Gd+) zmiana objętości mózgu (w tym zmiany objętości istoty szarej i wzgórza) ocena zaburzeń funkcji poznawczych jakość życia przeżycie całkowite 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyczna ocena związku parametrów biochemicznych z efektywnością leczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej (kliniczne i obserwacyjne, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub badania oparte na rejestrach) w formie pełnotekstowej, oraz abstrakty lub plakaty bądź prezentacje do doniesień konferencyjnych dostarczających dodatkowych danych do badań pełnotekstowych spełniających pozostałe kryteria włączenia 	<ul style="list-style-type: none"> badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej opracowania wtórne nie posiadające cech przeglądu systematycznego lub przeglądu systematyczne oceniające szersze zagadnienia kliniczne, bez wyróżnienia osobnej oceny siponimodu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania wtórne: przeglądy systematyczne, oceniające siponimod stosowany w leczeniu docelowej populacji chorych 	

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa siponimodu w populacji chorych z wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (M.R., D.S.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (M.R., D.S.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny wiarygodności badań RCT dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne

testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2017). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Przeprowadzono wyszukiwanie przeglądów systematycznych oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo siponimodu w terapii wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 181 rekordów, stanowiących opracowania wtórne. Wśród nich, zidentyfikowano 14 opracowań potencjalnie spełniających przyjęte kryteria włączenia, które następnie analizowano w pełnym tekście. Ostatecznie do opisu włączono 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: *Dumitrescu 2019* i *Nandoskar 2017*. Przyczyny wykluczenia pozostałych 12 opracowań przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Ocenę jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. W przypadku przeglądu systematycznego zawierającego wyłącznie zestawienie wyników poszczególnych badań, w ocenie jego jakości uwzględniono:

- uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu badawczym i kryteriach włączenia;
- stwierdzenie przez autorów przeglądu, że metody jego przeprowadzenia zostały ustalone *a priori* w protokole oraz że wszelkie jego modyfikacje zostały uzasadnione;
- zastosowanie wyczerpującej strategii wyszukiwania;
- wykonanie selekcji badań przez minimum dwóch analityków;
- dostarczenie listy publikacji analizowanych w pełnym tekście, ale wyłączonych z przeglądu i uzasadnienie ich wykluczenia.

Jakość obu włączonych w niniejszym raporcie przeglądów bez metaanalizy uznano za krytycznie niską. Szczegółową ocenę jakości analizowanych opracowań zamieszczono w załączniku niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.

Oceniana krytyczna domena	Pyt. 1	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Ocena końcowa
<i>Dumitrescu 2019</i>	+	–	–	–	–	KRYTYCZNIE NISKA
<i>Nandoskar 2017</i>	+	–	+	–	–	KRYTYCZNIE NISKA

Opisane przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone. Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki włączonych przeglądów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności i bezpieczeństwa siponimodu w terapii wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy bez metaanalizy				
<p>Dumitrescu 2019</p> <p>Opis siponimodu w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego</p> <p><u>konflikt interesów:</u> przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny:</u> Przeszukane bazy danych: PubMed. Nie korzystano z dodatkowych źródeł informacji. Włączano tylko publikacje w języku angielskim. • <u>Oceniana interwencja:</u> siponimod • <u>Oceniana populacja:</u> chorzy na stwardnienie rozsiane • <u>Rodzaj badań:</u> nie określono (wspomniano tylko, że poszukiwano zarówno danych farmakologicznych, jak i o skuteczności i bezpieczeństwie, zwłaszcza z badań III fazy) • <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność 	<p>Badania włączone do oceny siponimodu w populacji SPMS: <i>EXPAND</i> (publikacja <i>Kappos 2018</i>)</p>	<p><u>Skuteczność</u>, SIP vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CDP-3 (%): 26% vs 32%, HR = 0,79 (95% CI: 0,65; 0,95), p = 0,013 • CDP-6: HR = 0,74 (95% CI: 0,60-0,92), p = 0,0058 • Inne oceniane punkty końcowe również były istotne statystycznie na korzyść SIP, z wyjątkiem T25FW, gdzie odsetki wyniosły odpowiednio 82% vs 72% (analiza <i>post-hoc</i> dla 12 i 24 miesięcy obserwacji wykazała bardzo dużą zmienność wyników, zwłaszcza u pacjentów wymagających pomocy przy chodzeniu, tj. ponad połowie populacji badania) <p><u>Bezpieczeństwo</u>, SIP vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs związane ze stosowaniem dawki 2 mg SIP dziennie (<i>the side effects related to the daily administration of siponimod 2 mg</i>): bradykardia występująca po podaniu pierwszej dawki (4% vs 3%), nadciśnienie (12% vs 9%), limfopenia (1% vs 0%), obrzęk płamki żółtej (2% vs <1%) i drgawki (2% vs <1%) • częstości zakażeń były podobne we wszystkich grupach, z wyjątkiem reaktywacji półpaśca: 2% (w tym 1 przypadek zapalenia opon mózgowych spowodowanych półpaścem) vs 1% • nie odnotowano wzrostu częstości nowotworów złośliwych u pacjentów z 	<p>Wskazano, że siponimod może zmniejszać aktywność choroby i ma niewielki (<i>modest</i>) wpływ na stopniowe narastanie niepełnosprawności. Autorzy zaznaczyli, że, biorąc pod uwagę dostępne dane na temat skuteczności oraz dobry profil bezpieczeństwa i dogodną drogę podania, siponimod może mieć przewagę nad obecnie dostępnymi terapiami w leczeniu osób z MS, szczególnie podczas przejścia schorzenia do fazy progresji. Po jego zatwierdzeniu może stać się jedną z niewielu opcji terapeutycznych dla pacjentów z wtórnie postępującą postacią MS.</p>

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowa- nia	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Nandoskar 2017</p> <p>Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego</p> <p><u>konflikt interesów:</u> przedstawiono informacji o potencjalnym konflikcie interesów</p> <p><u>źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>• <u>Przegląd systematyczny:</u> Przeszukane bazy danych: <i>PubMed</i> i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (październik 2015 r.). Włączano tylko badania na ludziach i nie wycofane z publikacji od 1988 r.</p> <p>Dodatkowe publikacje oraz trwające badania kliniczne identyfikowano poprzez przeszukanie „ręczne” (w sposób nie-systematyczny, z ang. <i>hand searching</i>) oraz kontakt ze specjalistami z analizowanej dziedziny.</p> <p>Nie wprowadzono ograniczeń językowych.</p> <p>• <u>Oceniana interwencja:</u> terapie stosowane w SPMS</p> <p>• <u>Oceniana populacja:</u> chorzy na wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego</p> <p>• <u>Rodzaj badań:</u> badania RCT w populacji SPMS</p> <p>• <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Badania włączone do oceny siponimodu: <i>EXPAND</i> (doniesienia konferencyjne <i>Kappos 2016</i> i <i>Kappos 2016a</i>)</p>	<p>grupy siponimodu (zaznaczono jednak, że oczekiwane są wyniki długoterminowe z faz <i>open-label</i>)</p> <p><u>Skuteczność</u>, SIP vs PBO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcja CDP-3: 21% (większy efekt po 6 miesiącach; spowolnienie progresji niepełnosprawności obserwowano w różnych podgrupach pacjentów, także u pacjentów bez nawrotów) • siponimod redukował także roczną częstość rzutów, utraty objętości mózgu oraz obszaru zmian w obrazie MRI; nie poprawiał natomiast wyników T25FW 	<p>Autorzy wskazali, że większość analizowanych w ramach przeglądu interwencji w terapii SPMS, najpierw z powodzeniem było stosowanych w leczeniu RRMS. Zaznaczono przy tym, że optymalną strategią w populacji SPMS będzie terapia, która będzie zapobiegać progresji, jak i spowalniać jej akumulację.</p>

Na podstawie włączonych opracowań można stwierdzić, że siponimod charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem dawki 2 mg SIP dziennie były bradykardia po podaniu pierwszej dawki, nadciśnienie, limfopenia i obrzęk płamki żółtej oraz drgawki. Siponimod istotnie, o odpowiednio 21% i 24%, redukuje ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności w EDSS (odpowiednio dla 3 i 6 miesięcy), a także zmniejsza roczną częstość rzutów, utratę objętości mózgu oraz obszar zmian w obrazie MRI. Wskazano, że po jego zatwierdzeniu, siponimod może stać się jedną z niewielu opcji terapeutycznych dla pacjentów z wtórnie postępującą postacią MS.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

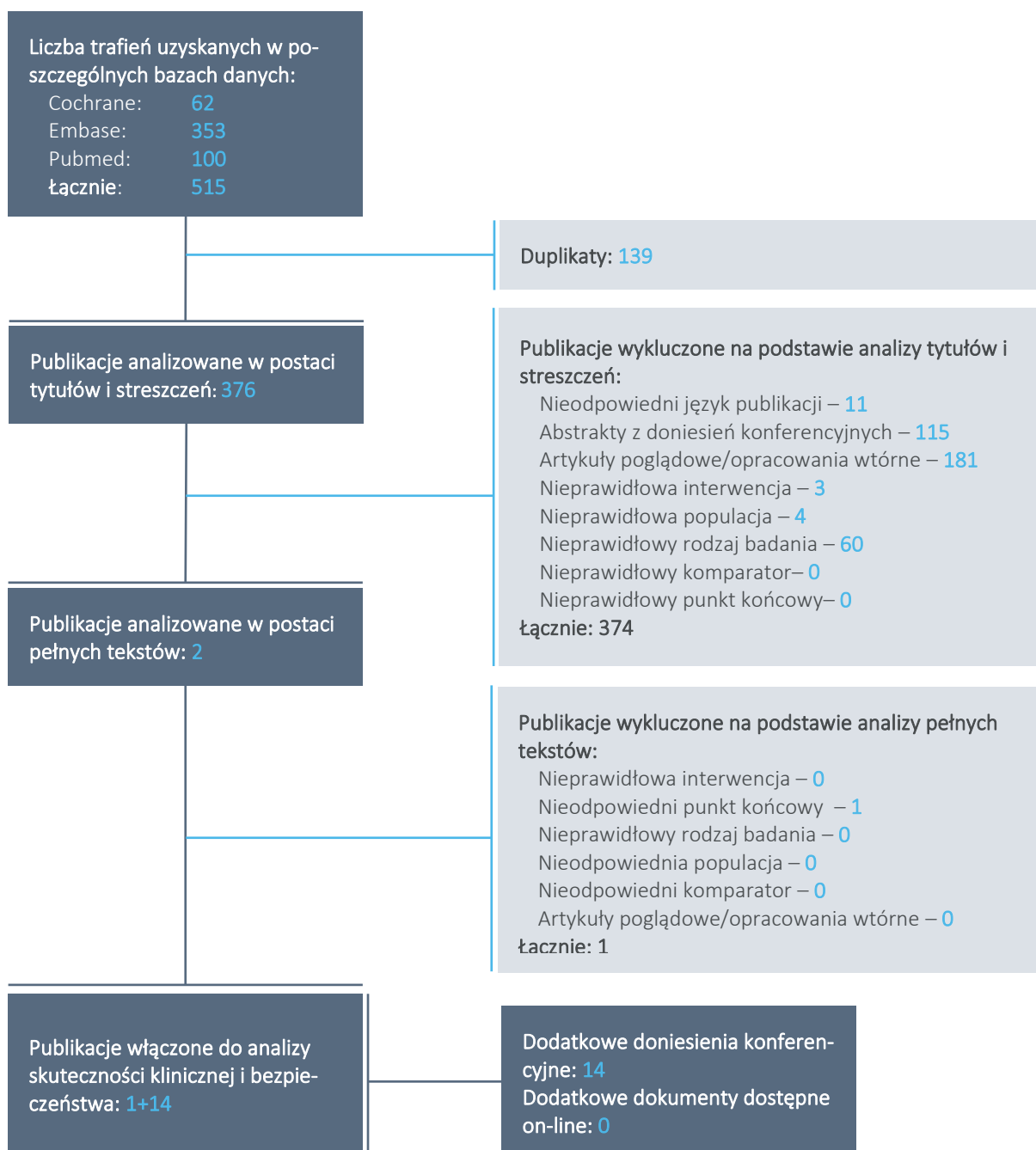
W wyniku wykonanego 27 kwietnia 2020 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 515 trafień: 100 w Pubmed, 353 w Embase i 62 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 139 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 376 pozycji, spośród których 374 rekordy wykluczono na tym etapie – 11 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 115 było doniesieniami konferencyjnymi, a 181 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 60 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 3 oceniało niewłaściwą interwencję, a 4 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 2 rekordy, i wśród nich jeden został wykluczony z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych – szczegółową przyczynę przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu. Ostatecznie w analizie uwzględniono jedną publikację, *Kappos 2018* opisującą badanie z randomizacją *EXPAND*. Publikacja ta spełniła kryteria włączenia do raportu i została uwzględniona w analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Dodatkowo, w wyniku przeszukania konferencji wybranych towarzystw naukowych, zidentyfikowano 14 abstraktów prezentujących dodatkowe dane do badania *EXPAND*: *Arnold 2019* (dodatkowe wyniki odnośnie zmian objętości istoty szarej mózgu oraz wzgórza), *Arnold 2020* (analiza współczynnika transferu magnetyzacji), *Benedict 2018*, *Benedict 2018a*, *Benedict 2019* (dodatkowe wyniki oceny sprawności poznawczej pacjentów), *Cree 2018*, *Cree 2018a* (analiza w podgrupach pacjentów wyróżnionych względem obecności rzutów choroby w okresie 2 lat przed badaniem), *Cutter 2019*, *Cutter 2020* (ocena niepełnosprawności według dwóch nowych podskal EDSS), *Fox 2020* (wyniki zmian objętości istoty szarej mózgu oraz wzgórza w wybranych podgrupach), *Gold 2019* (ocena w podgrupie chorych z aktywną postacią choroby), *Kappos 2019* (ocena nowego, złożonego punktu końcowego uwzględniającego upośledzenie motoryczne i poznawcze pacjentów), *Kappos 2020* (długoterminowa [do 5 lat] ocena skuteczności i bezpieczeństwa) oraz *Vermersch 2019* (ocena czasu do wystąpienia progresji ≥ 7 punktów EDSS).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 27 kwietnia 2020 roku.

5 Siponimod vs placebo – badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, które spełniło przyjęte kryteria włączenia – próbę *EXPAND*, opisaną w publikacji *Kappos 2018* oraz 14 abstraktach prezentujących dodatkowe dane: *Arnold 2019* (dodatkowe wyniki odnośnie zmian objętości istoty szarej mózgu oraz wzgórza), *Arnold 2020* (analiza współczynnika transferu magnetyzacji), *Benedict 2018*, *Benedict 2018a*, *Benedict 2019* (dodatkowe wyniki oceny sprawności poznawczej pacjentów), *Cree 2018*, *Cree 2018a* (analiza w podgrupach pacjentów wyróżnionych względem obecności rzutów choroby w okresie 2 lat przed badaniem), *Cutter 2019*, *Cutter 2020* (ocena niepełnosprawności według dwóch nowych podskal EDSS), *Fox 2020* (wyniki zmian objętości istoty szarej mózgu oraz wzgórza w wybranych podgrupach), *Gold 2019* (ocena w podgrupie chorych z aktywną postacią choroby), *Kappos 2019* (ocena nowego, złożonego punktu końcowego uwzględniającego upośledzenie motoryczne i poznawcze pacjentów), *Kappos 2020* (długoterminowa [do 5 lat] ocena skuteczności i bezpieczeństwa) oraz *Vermersch 2019* (ocena czasu do wystąpienia progresji ≥ 7 punktów EDSS). Badanie to było wieloośrodkową próbą kliniczną (292 ośrodki w 31 krajach), prowadzoną z podwójnym zaślepieniem, która miała na celu ocenę siponimodu (SIP), wśród pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS, ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*). Podsumowanie metodyki analizowanego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *EXPAND* (publikacja *Kappos 2018*).

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji ¹	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Superiority</i>	IIA/5 (R2, B2, W1)	Mediana okresu obserwacji ² : 21 miesięcy (zakres 0,2-37,0) Mediana ekspozycji chorego na badany lek: 18 miesięcy (zakres: 0-37)	tak	siponimod vs placebo (populacja ITT): 1105 vs 546 siponimod vs placebo (populacja mITT oraz oceny bezpieczeństwa): 1099 vs 546	analiza skuteczności: populacja mITT ³ analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa ³	Wieloośrodkowe 292 w 31 krajach	Novartis Pharma AG.

¹ pierwotnie, badacze zakładali wykrycie 374 zdarzeń wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP, ang. *Confirmed Disability Progression*) w okresie 42 miesięcy, jednak w trakcie trwania badania odnotowano więcej zdarzeń CDP w krótszym niż zakładany czasie, przez co postanowiono skrócić zakładany okres obserwacji;

² mediana okresu obserwacji pacjentów w głównej fazie badania. Po zakończeniu głównej fazy, rozpoczęto fazę rozszerzoną badania, w której pacjenci mogli przyjmować siponimod w ramach dalszego leczenia bez zaślepienia, przez okres do 10 lat;

³ populację bezpieczeństwa zdefiniowano jako wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanej interwencji, w takiej populacji przeprowadzono również ocenę skuteczności.

Badanie *EXPAND* zakładało ocenę wyższości siponimodu nad placebo i zostało przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem, w związku z czym w ocenie otrzymało 5 punktów w skali Jadad. W badaniu założono ocenę skuteczności klinicznej po okresie obserwacji około 2 lat. Mediana okresu obserwacji wynosiła 21 miesięcy (zakres: 0,2-37,0), natomiast mediana ekspozycji chorego na badany lek – 18 miesięcy (zakres: 0-37). Po zakończeniu głównej fazy badania (siponimod vs placebo, z podwójnym zaślepieniem), pacjenci mogli wziąć udział w drugiej, rozszerzonej fazie badania (jedna grupa przyjmująca siponimod, bez zaślepienia), mającej na celu długoterminową ocenę skuteczności bezpieczeństwa (w okresie obserwacji do 10 lat). Sponsorem badania była firma Novartis Pharma AG.

W niniejszym raporcie przedstawiono opublikowane wyniki głównej fazy badania, przedstawione zarówno w publikacji pełnotekstowej, jak również w większości odnalezionych doniesień konferencyjnych. W próbie randomizacji poddano 1651 chorych: 1105 w grupie leczonej siponimodem oraz 546 w grupie przyjmującej placebo (populacja ITT), jednakże ocenę skuteczności przeprowadzono wśród chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja zmodyfikowana – mITT, n = 1645). W takiej populacji przeprowadzono również ocenę bezpieczeństwa. Autorzy badania przedstawiali wyniki zarówno w całej ocenianej populacji badania, jak również w wybranych podgrupach, w tym predefiniowanych w protokole badania. W szczególności, najbardziej istotną dla niniejszej analizy była podgrupa chorych z aktywną chorobą (pacjenci z obecnymi rzutami choroby w ciągu 2 lat przed randomizacją, lub z obecnymi ≥ 1 zmianami T1 Gd+ wyjściowo), przedstawiona w doniesieniu konferencyjnym i plakacie *Gold 2019*, gdyż populacja ta odpowiadała w największym stopniu wnioskowanej populacji. Wyniki dla tej podgrupy zostały wyróżnione osobno w ramach analizy skuteczności klinicznej. Ponadto w abstrakcie *Kappos 2020* przedstawiono także ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w fazie rozszerzonej – analiza obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leczenia przypisanego w wyniku randomizacji (data odcięcia danych: kwiecień 2019 r.; łączny czas trwania badania: ≤ 5 lat). Spośród 1224 chorych (74% z 1651 poddanych randomizacji), którzy zostali włączeni do tej fazy, 878 (72%) w momencie analizy wciąż uczestniczyła w badaniu (*ongoing*). W fazie wyróżniono dwie grupy: CSG, czyli chorych, którzy byli leczeni siponimodem zarówno w fazie podstawowej, jak i rozszerzonej i PSG, czyli pacjentów, którzy w fazie podstawowej otrzymywali placebo, a w fazie rozszerzonej siponimod.

Głównym punktem końcowym była ocena czasu do wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP, ang. *Confirmed Disability Progression*) w skali EDSS (ang. *Expanded Disability*

Status Scale). Dodatkowymi punktami końcowymi, oznaczonymi jako kluczowe, były: 3-miesięczne potwierdzone pogorszenie o co najmniej 20% w stosunku do wartości wyjściowej wyniku testu T25FW (ang. *3-month confirmed worsening of at least 20% from baseline in the timed T25FW*), mierzącego czas potrzebny do przejścia odcinka 7,5 metra (25 stóp) oraz różnica w objętości zmian chorobowych w obrazie T2 w porównaniu do wartości wyjściowych (w obrazowaniu MRI). Ponadto, jako dodatkowe punkty końcowe oceniano także: czas do wystąpienia 6-miesięcznej CDP, średnioroczną częstość rzutów choroby (ARR, ang. *Annualised Relapse Rate*), czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby, odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby oraz zmiany szybkości chodu w samoocenie pacjentów mierzonej z użyciem 12-czynnikowej skali chodu (MSWS-12, ang. *Multiple Sclerosis Walking Scale*). Dodatkowo, oceniano również nowe lub powiększające się zmiany chorobowe w T2 oraz zmiany ulegające wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w T1 (w obrazowaniu MRI), a także zmiany w objętości mózgu w porównaniu do wartości wyjściowych. Ocenie poddano także funkcje poznawcze. Szczegółowy opis punktów końcowych zamieszczono w opisie oceny skuteczności klinicznej.

Pierwotnie, badacze zakładali wykrycie co najmniej 374 zdarzeń wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności. Badanie zaplanowano tak, aby z mocą 90% wykryć 30-procentową redukcję ryzyka wystąpienia 3-miesięcznego CDP, przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 0,05. Według hipotezy autorów, jeżeli każdego miesiąca do badania zarejestrowało się 100 chorych, 2-letnia utrata pacjentów wyniosłaby 20%, zaś 30% pacjentów z grupy placebo doświadczyłoby 3-miesięcznej CDP. Do próby należałoby więc włączyć 1530 chorych (1020 do grupy otrzymującej siponimod oraz 510 do grupy przyjmującej placebo), aby w okresie około 42 miesięcy odnotować wspomniane już 374 zdarzenia 3-miesięcznej CDP. Główny punkt końcowy był testowany przy poziomie istotności 0,0434, ponieważ zgodnie z założeniami, przy takim poziomie byłoby możliwe wcześniejsze zakończenie leczenia przy założeniu bardzo dobrego działania leku. Obliczenia, na podstawie których przyjęto $p = 0,0434$, wykonano metodą O'Brien-Fleminga.

W trakcie trwania badania odnotowano więcej zdarzeń 3-miesięcznej CDP w krótszym niż zakładany czasie 42 miesięcy, w związku z czym postanowiono skrócić zakładany okres obserwacji. Aby przetestować hipotezę o istnieniu różnic pomiędzy grupami pacjentów leczonych siponimodem i przyjmujących placebo poprzez ocenę czasu do wystąpienia 3-miesięcznej CDP i 3-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia o co najmniej 20% szybkości chodu, mierzonego z użyciem testu T25FW, wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Coxa oraz test log-rank. W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa do testowania różnic w czasie do wystąpienia 3-miesięcznej CDP użyto następujących zmiennych objaśniających:

badana interwencja, kraj leczenia, rzuty choroby odnotowane w ciągu 2 lat przed przystąpieniem do randomizacji, a także wyjściowy stan kliniczny chorych, oceniany według skali niewydolności ruchowej EDSS. Pacjenci z brakującymi danymi dotyczącymi wymienionych wyżej zmiennych byli wykluczani z analizy. Dla oceny drugiego z punktów zastosowano te same zmienne oraz dodatkowo ocenę wyjściowej szybkości chodu pacjentów z użyciem testu T25FW.

Ocenę różnic w objętości całkowitej zmian chorobowych w obrazie T2 wykonano przy użyciu modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów z czynnikiem stałym, definiowanym przez wizyty kontrolne chorych. Model dopasowano względem następujących czynników: podawanej interwencji, pacjentów z występującymi wcześniej rzutami choroby lub bez występowania rzutów, a także krajów, w których leczono pacjentów, wieku, wyjściowej objętości zmian w obrazie T2 oraz wyjściowej liczby zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1-zależnym. Średnią liczą z dopasowaniem względem wartości wyjściowych objętości całkowitej zmian chorobowych w obrazie T2.

Do oceny procentowej zmiany objętości mózgu również wykorzystano model mieszany i w dopasowaniu uwzględniono: badaną interwencję, obecność lub brak wcześniejszych rzutów choroby, a także wiek pacjentów, wyjściową objętość mózgu, wyjściową liczbę zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1-zależnym oraz wyjściową objętość zmian w obrazie T2.

W celu oszacowania liczby zmian chorobowych oraz rocznego wskaźnika rzutów choroby, użyto modelu regresji zakładającej ujemny rozkład dwumianowy. Pierwotne i wtórne punkty końcowe analizowano w pełnym zestawie analiz, przy użyciu danych uzyskanych od wszystkich zrandomizowanych i leczonych pacjentów. Do analiz wykorzystano wszystkie dostępne dane populacji w grupach wyodrębnionych zgodnie z podanym leczeniem, niezależnie od przedwczesnego odstawienia zaślepionej interwencji.

Badanie dość szczegółowo opisywało przepływ chorych na etapie przydzielania pacjentów do grup oraz późniejszego monitoringu tych, którzy ukończyli badanie w zależności od momentu jego zakończenia (patrz: tabela poniżej). Podano całkowitą liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania oraz liczebność grup. Opisano również przypadki odrzucenia kilku pacjentów z populacji oceny skuteczności wraz z uzasadnieniem.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w badaniu *EXPAND*.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu EXPAND (publikacja Kappos 2018).

Status	SIP, n (%*)	PBO, n (%*)
Poddani skryningowi	2092	
Wykluczeni na etapie skryningu	441 (21,1%)	
Poddani randomizacji	1651 (78,9%)	
Chorzy poddani randomizacji względem grup	1105	546
Ocena skuteczności (populacja mITT) ¹	1099 (99,5%)	546 (100%)
Populacja oceny bezpieczeństwa ²	1099 (99,5%)	546 (100%)
Pacjenci, którzy ukończyli planowo badanie i w momencie zakończenia ³ :	903 (82,2%)	424 (77,7%)
• otrzymywali przepisaną interwencję (podwójnie zaślepioną)	737/903 (81,6%)	322/424 (75,9%)
• byli leczeni siponimodem bez zaślepienia (terapia ratunkowa) ⁴	102/903 (11,3%)	77/424 (18,2%)
• nie otrzymywali już leku (ang. <i>off study drug</i>)	64/903 (7,1%)	25/424 (5,9%)
Pacjenci, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu i w momencie zakończenia ⁵ :	197 (17,9%)	122 (22,3%)
• otrzymywali przepisaną interwencję (podwójnie zaślepioną)	112/197 (56,9%)	73/122 (59,8%)
• byli leczeni siponimodem bez zaślepienia (terapia ratunkowa)	14/197 (7,1%)	17/122 (13,9%)
• nie otrzymywali już leku (ang. <i>off study drug</i>)	71/197 (36,0%)	32/122 (26,2%)
Pacjenci, którzy przerwali leczenie z powodu AEs klasyfikowanych jako nieciężkie (<i>non-serious</i>)	48 (4,4%)	15 (2,7%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ autorzy nie przeprowadzili oceny w klasycznie rozumianej populacji ITT, tylko w zmodyfikowanej ITT (mITT). Wstępnie do grupy otrzymującej siponimod zostało przypisanych 1105 chorych, jednak 5 z nich nie otrzymało leczenia, natomiast jeden pacjent został wykluczony ze względu na niedostarczenie zgody na udział w badaniu w odpowiednim terminie, w efekcie czego ocena skuteczności była prowadzona w populacji zmodyfikowanej, równej populacji bezpieczeństwa;

² populacja bezpieczeństwa zdefiniowana jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku;

³ odsetek pacjentów, którzy otrzymywali przepisaną interwencję, chorych leczonych siponimodem bez zaślepienia oraz tych, którzy nie otrzymywali już leku, został obliczony w odniesieniu do całej grupy pacjentów, którzy ukończyli planowo badanie;

⁴ zgodnie z protokołem, pacjenci mogli wziąć udział w takiej terapii, bez zaślepienia, po okresie minimum 6 miesięcy od rozpoczęcia badania;

⁵ odsetek pacjentów, którzy otrzymywali przepisaną interwencję, chorych leczonych siponimodem bez zaślepienia oraz tych, którzy nie otrzymywali już leku, został obliczony w odniesieniu do całej grupy pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu.

W badaniu EXPAND skryningowi poddano łącznie 2092 pacjentów, wśród których wykluczono 441 (21,1%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia – najczęściej wykluczano pacjentów nie spełniających kryteriów włączenia do badania oraz tych, którzy nie wyrażali zgody na dalszy udział w badaniu (brak zgody wynikający z decyzji samego pacjenta lub jego opiekuna). Randomizacji poddano 1651 pa-

cyjntów. Ponieważ w grupie SIP pięciu pacjentów nie otrzymało leczenia, a jeden pacjent został wykluczony ze względu na niedostarczenie zgody na udział w badaniu w odpowiednim terminie, do oceny skuteczności badania zastosowano zmodyfikowaną analizę populacji mITT. Ostatecznie, ocenę przeprowadzono na populacji 1645 chorych: 1099 w grupie SIP oraz 546 w grupie PBO i wśród tych pacjentów, 100% z obu grup otrzymało przepisane terapie.

Planowo badanie ukończyło 903 (82,2%) pacjentów z grupy przyjmującej siponimod oraz 424 (77,7%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo. W momencie planowego zakończenia badania 81,6% chorych z grupy SIP oraz 75,9% chorych z grupy PBO wciąż otrzymywało przepisaną interwencję, 11,3% pacjentów z grupy SIP oraz 18,2% chorych z grupy PBO otrzymywało siponimod w ramach leczenia ratunkowego, natomiast 7,1% chorych z grupy SIP oraz 5,9% chorych z grupy PBO nie otrzymywało już leku.

W trakcie badania 197 (17,9%) pacjentów z grupy przyjmującej siponimod oraz 122 (22,3%) pacjentów otrzymujących placebo przedwcześnie zakończyły udział w badaniu. W momencie przedwczesnego zakończenia badania, 56,9% pacjentów z grupy SIP oraz 59,8% pacjentów z grupy PBO wciąż otrzymywało przepisaną interwencję, 7,1% chorych z grupy SIP oraz 13,9% chorych z grupy PBO otrzymywało siponimod w ramach leczenia ratunkowego, natomiast 36,0% pacjentów z grupy SIP oraz 26,2% chorych z grupy PBO nie otrzymywało już leku.

W trakcie badania, przerwanie leczenia z powodu nie ciężkich (*non-serious*) zdarzeń niepożądanych odnotowano u 48 chorych z grupy SIP oraz 15 chorych z grupy PBO.

W doniesieniu konferencyjnym *Gold 2019* (plakat) przedstawiono szczegółowy przepływ chorych w podgrupie z aktywną postacią choroby – dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przepływ pacjentów, u których stwierdzono postać aktywna SPMS, badanie *EXPAND* (doniesienie *Gold 2019*).

Status	SIP, n (%)	PBO, n (%)
Poddani randomizacji (2:1)	782	
Chorzy poddani randomizacji względem grup (2:1)	519	263
Pacjenci, którzy planowo ukończyli badanie	428 (83%)	193 (73%)
Pacjenci, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu:	91 (18%)	70 (27%)
<ul style="list-style-type: none"> w wyniku własnej decyzji 	47 (9,1%)	45 (17,1%)

Status	SIP, n (%)	PBO, n (%)
• z powodu AEs	15 (2,9%)	9 (3,4%)
• z powodu braku skuteczności leczenia	9 (1,7%)	7 (2,7%)
• z powodu decyzji lekarza	9 (1,7%)	1 (0,4%)
• utraceni z obserwacji	3 (0,6%)	3 (1,1%)
• w wyniku zgonu	2 (0,4%)	1 (0,4%)
• z powodu progresji choroby	1 (0,2%)	3 (1,1%)
• inne powody ¹	5 (1,0%)	1 (0,4%)

¹ spośród innych powodów w grupie SIP wyróżniono: 2 przypadki nieprzestrzegania zasad leczenia oraz po jednym przypadku złamania protokołu (ang. *protocol deviation*), wystąpienia problemów technicznych, a także 1 przypadek zastosowania nowej terapii. W grupie PBO natomiast odnotowano 1 przypadek przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu odchylenia od protokołu

W całej populacji włączonej do badania raportowano 782 pacjentów z aktywną postacią SPMS, poddanych randomizacji: 519 chorych w grupie otrzymującej siponimod oraz 263 chorych w grupie przyjmującej placebo. Spośród nich, 621 pacjentów (w tym 83% w grupie SIP oraz 73% w grupie PBO) planowo ukończyło badanie.

Odpowiednio, 18% chorych w grupie SIP oraz 27% chorych w grupie PBO przedwcześnie zakończyło udział w badaniu. Wśród nich, 9,1% z grupy SIP oraz 17,1% z grupy PBO samodzielnie zdecydowało o zakończeniu udziału. U 2,9% w grupie SIP oraz 3,4% powodem dyskontynuacji były zdarzenia niepożądane. Dodatkowo, 1,7% z grupy SIP oraz 2,7% zrezygnowało z leczenia z powodu braku jego skuteczności, 1,7% z grupy SIP i 0,4% z grupy PBO zakończyło udział w badaniu w wyniku decyzji lekarza, zaś 0,6% z grupy SIP oraz 1,1% z grupy PBO zostało utraconych z obserwacji. W obu grupach u 0,4% pacjentów raportowano przedwczesne zakończenie leczenia z powodu zgonu. Ponadto, 0,2% pacjentów z grupy SIP oraz 1,1% z grupy PBO przerwało leczenie z powodu progresji choroby. W wyniku naruszenia protokołu przerwano leczenie u 1 pacjenta z każdej z grup. Dodatkowo, w grupie SIP raportowano 2 przypadki nieprzestrzegania zasad leczenia, 1 przypadek wystąpienia problemów technicznych oraz 1 przypadek zastosowania innej terapii, co również doprowadziło do zakończenia leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration, które oceniało możliwość powstania błędów systematycznych, wynikających z różnych aspektów metodyki badania.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *EXPAND* przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*; (publikacja *Kappos 2018*).

Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Użyto procedury randomizacji blokowej (2:1) z 6 blokami, randomizację prowadzono ze stratyfikacją względem kraju (uwzględniając wszystkie 31 krajów)
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT) przez niezależną firmę Parexel: pacjentów oznaczono losowymi liczbami i losowo przypisano do grup leczenia. Ponadto, firma Novartis użyła sprawdzonego systemu, który automatycznie dokonał losowego przypisania numerów do paczek zawierających leki
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Użyto podwójnego zaślepienia (zarówno wobec pacjentów, jak i personelu medycznego) na czas trwania głównej fazy badania. Podawana interwencja oraz placebo były identyczne pod względem opakowania, wyglądu etykiety na opakowaniu i sposobu podawania, a także pod względem wyglądu, smaku i zapachu
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	Czynność serca oraz poziom białych krwinek pacjentów były monitorowane przez niezależnych lekarzy, którzy nie byli świadomi przypisanych interwencji. Z racji iż zdarzenia takie jak spadek tętna czy spadek liczby limfocytów są znanymi zdarzeniami niepożądanymi typowymi dla siponimodu, kontrola przez lekarza zajmującego się pacjentami mogłaby spowodować odślepienie oceny wyników. Badacze byli informowani jedynie w przypadku wystąpienia znaczących nieprawidłowości wspomnianych parametrów. Ocenę wyników w skali EDSS przeprowadzono przez przeszkolonych, certyfikowanych badaczy, którzy nie byli świadomi przypisanych interwencji i poza oceną EDSS nie mieli kontaktu z pacjentami biorącymi udział w badaniu
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	Opisano przeptyw pacjentów oraz powody przerwania terapii.
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Podane zostały wyniki dla wszystkich punktów końcowych określonych w protokole badania ¹
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Opisano jedno dodatkowe ograniczenie uwzględnione w protokole badania: pacjenci, niezależnie od przypisanej grupy, mieli możliwość odślepienia po wystąpieniu CDP-6 i ewentualnie mogli podjąć decyzję o przejściu na terapię ratunkową siponimodem. Badacze mieli świadomość, że taki proceder może istotnie zmniejszyć moc statystyczną przy ocenie drugorzędowych punktów końcowych, jednakże jednoznaczna ocena wpływu tego czynnika na ocenę wyników nie jest możliwa

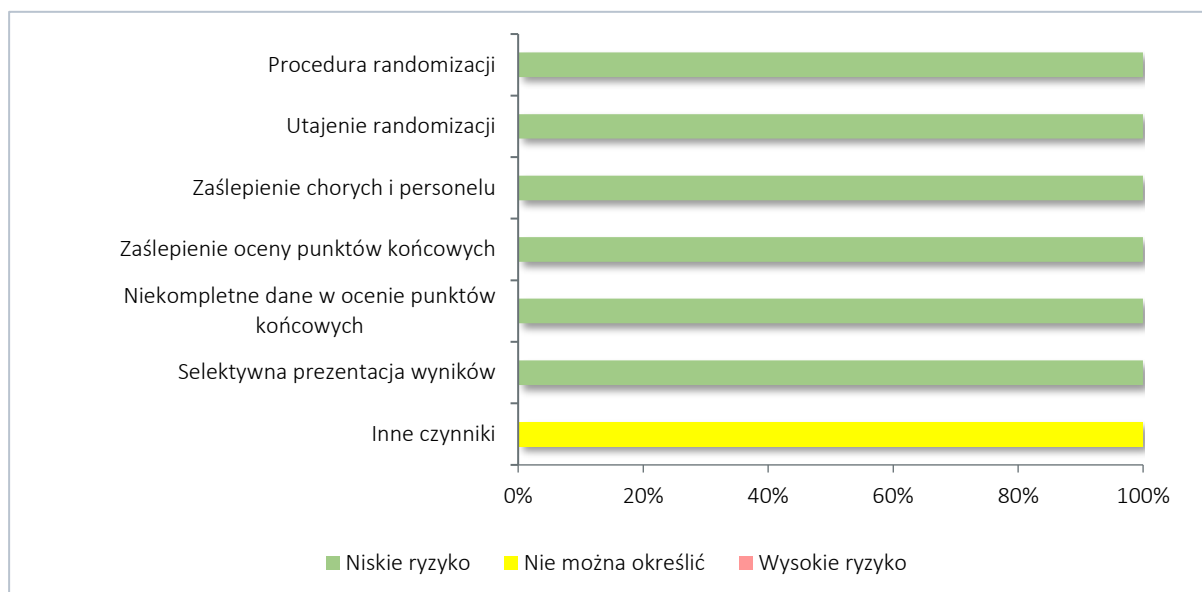
¹ Badacze zadeklarowali ocenę pacjentów wolnych od rzutów – wyniki nie zostały podane bezpośrednio, jednak badacze zaprezentowali wyniki dla oceny czasu do rzutu choroby oraz odsetek pacjentów z rzutem, więc ryzyko selektywnej prezentacji wyników jest niskie

Badanie *EXPAND* opisano jako próbę kliniczną z randomizacją i uznano, że procedura randomizacji przeprowadzona w ramach badania była wystarczająco wiarygodna – wykonano randomizację blokową w stosunku 2:1, ze stratyfikacją względem kraju (uwzględniono wszystkie 31 krajów). Utajenie randomizacji również było prawidłowe – procedurę wykonano przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT) i cała procedura została wykonana przez zewnętrzną, niezależną firmę Parexel. Ponadto, firma Novartis użyła sprawdzonego systemu, który automatycznie dokonał losowego przypisania numerów do paczek zawierających leki – uznano więc za niskie ryzyko pojawienia się błędu systematycznego związanego z procedurą randomizacji oraz jej utajnieniem. W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie –

zarówno wobec pacjentów, jak i personelu medycznego, i utrzymywano je przy pomocy placebo identycznego do stosowanej interwencji pod względem opakowania, wyglądu etykiety na opakowaniu i sposobu podawania, a także pod względem wyglądu, smaku i zapachu, w związku z czym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego powiązanego z zaślepieniem pacjentów i personelu uznano za niskie. Czynność pracy serca oraz poziom białych krwinek pacjentów były monitorowane przez niezależnych lekarzy, którzy nie byli świadomi przypisanych interwencji. Ponieważ powszechnie wiadome jest, że zdarzenia takie jak spadek tętna czy zmniejszenie liczby limfocytów są typowymi zdarzeniami niepożądanymi dla siponimodu, kontrola przez lekarza zajmującego się pacjentami mogłaby spowodować odślepienie oceny wyników i zwiększenie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Dodatkowo, ocena wyników w skali EDSS została przeprowadzona przez przeszkolonych, certyfikowanych badaczy, nieświadomych przypisanych pacjentom interwencji, którzy poza oceną EDSS nie mieli kontaktu z chorymi, co w podsumowaniu pozwoliło ocenić ryzyko wystąpienia błędu odnoszące się do zaślepienia wyników jako niskie. W badaniu opisano przepływ pacjentów oraz powody dyskontynuacji terapii, uznano więc ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z niekompletności wyników za niskie. W badaniu przedstawiono także informacje o wszystkich zakładanych punktach końcowych – co prawda, w przypadku zadeklarowanego przez badaczy punktu oceny pacjentów wolnych od rzutów wyniki nie zostały podane bezpośrednio, jednak autorzy przedstawili wyniki dla oceny czasu do rzutu choroby oraz odsetek pacjentów z rzutami, zatem ryzyko wynikające z selektywnej prezentacji wyników można było uznać za niskie. Opiszano jedno dodatkowe ograniczenie, które zostało uwzględnione w protokole badania: pacjenci, niezależnie od przypisanej grupy, mieli możliwość odślepienia po wystąpieniu CDP-6 i przejścia na terapię ratunkową siponimodem (po co najmniej 6 miesiącach od rozpoczęcia badania). Badacze mieli świadomość, że taki proceder może istotnie zmniejszyć moc statystyczną odnośnie oceny drugorzędowych punktów końcowych. Niemniej jednak, jednoznaczna ocena wpływu tego czynnika na ocenę wyników nie jest możliwa, w związku z czym ryzyko wynikające z innych czynników uznano za niejasne.

Wyniki oceny jakości próby *EXPAND* podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *EXPAND* (Kappos 2018).



5.1 Charakterystyka włączonej populacji

5.1.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *EXPAND* (publikacja Kappos 2018) włączano dorosłych pacjentów (w przedziale wiekowym 18 – 60 lat) z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS), definiowaną jako stałe narastanie niepełnosprawności (przez okres co najmniej 6-ciu miesięcy od rozpoczęcia badania) przy braku rzutów lub niezależnie od występowania rzutów, potwierdzone przez badacza w pisemnym oświadczeniu. Wymagano, aby u pacjentów kwalifikowanych do badania rozpoznano wcześniej postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS) według zmodyfikowanych w 2010 r. kryteriów McDonald. Kwalifikowano pacjentów z udokumentowaną progresją niepełnosprawności w skali EDSS w okresie 2 lat poprzedzających badanie – jeżeli u pacjentów w trakcie skryningu do badania stopień niepełnosprawności wynosił < 6 , progresja powinna wynosić ≥ 1 punkt EDSS, natomiast w przypadku pacjentów, u których niepełnosprawność oceniono na ≥ 6 w skali EDSS, wystarczająca była zmiana o $\geq 0,5$ punktu EDSS. Ponadto, pacjenci powinni mieć stopień niepełnosprawności umiarkowany do zaawansowanego (3,0 – 6,5 punktów w skali EDSS).

Wymagano też, by pacjenci kwalifikowani do badania mieli udokumentowany brak wcześniejszego leczenia rzutów lub stosowania kortykosteroidów w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Badacze podali także szczegółową listę czynników wykluczających pacjentów z badania.

W doniesieniu konferencyjnym i plakacie *Gold 2019* przedstawiono wyniki podgrupy chorych z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem rzutów choroby w ciągu 2 lat poprzedzających badanie lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych (≥ 1 zmian T1 Gd+).

Kryteria selekcji pacjentów zastosowane w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania; badanie *EXPAND* (publikacja *Kappos 2018*)

Kategoria	Kryteria włączenia ¹ /wykluczenia
	Kryteria włączenia
Postać choroby	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) w wywiadzie, według zmodyfikowanych w 2010 r. kryteriów McDonalda ▪ Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPMS), definiowana przez stałe narastanie niepełnosprawności (przez okres co najmniej 6 miesięcy) w okresach pomiędzy rzutami lub niezależnie od występowania rzutów, potwierdzona przez badacza w pisemnym oświadczeniu ▪ Brak udokumentowanego leczenia rzutów lub stosowania kortykosteroidów przez pacjenta w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania
Ocena EDSS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niepełnosprawność umiarkowana do zaawansowanej: 3,0 – 6,5 punktów w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (EDSS)² w momencie skryningu ▪ Udokumentowana progresja niepełnosprawności w skali EDSS w ciągu 2 lat poprzedzających badanie (pacjenci, u których w trakcie skryningu stopień niepełnosprawności wynosił < 6, progresja powinna wynosić ≥ 1 punkt EDSS, natomiast w przypadku pacjentów, u których niepełnosprawność oceniono na ≥ 6 w skali EDSS, wystarczająca była zmiana o $\geq 0,5$ punktu EDSS); w przypadku braku dostępnych wyników, powinno zostać przedstawione pisemne podsumowanie dowodów na progresję niepełnosprawności w ciągu uprzednich 2 lat oraz retrospektywna ocena EDSS do 2 lat wstecz, przekazana do oceny centralnej
Pozostałe kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu, wystawiona co najmniej 6 miesięcy przed jego rozpoczęciem ▪ Wiek: 18-60 lat
	Kryteria wykluczenia
Inne choroby towarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywna choroba przewlekła (ang. <i>active chronic disease</i>) (lub ustabilizowana (ang. <i>stable chronic disease</i>), ale wymagająca leczenia immunologicznego) o podłożu immunologicznym, inna niż stwardnienie rozsiane (np.: reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina układowa, zespół Sjögrena, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego itd.), lub stwierdzony zespół niedoboru odporności (AIDS, pierwotny niedobór odporności lub niedobór odporności indukowany przyjmowaniem leków)

Kategoria	Kryteria włączenia ¹ /wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczony lub nieleczyony nowotwór złośliwy dowolnego narządu (inny niż złośliwy rak podstawnkomórkowy skóry), zdiagnozowany w okresie 5 lat od rozpoczęcia badania, niezależnie od tego, czy wystąpiły nawroty lub przerzuty ▪ Cukrzyca (z wyłączeniem pacjentów z dobrze kontrolowaną cukrzycą i bez występujących powikłań takich jak: niewydolność nerek, patologiczne zmiany w obrębie siatkówki lub neuropatia) ▪ Infekcje bakteryjne, wirusowe lub grzybicze, AIDS lub obecność przeciwciał anty-HIV w wywiadzie ▪ Którekolwiek z wymienionych schorzeń lub terapii, mogących wpływać na czynność układu sercowo-naczyniowego: <ul style="list-style-type: none"> • przebyta lub obecna poważna choroba serca, włączając niewydolność serca (II-IV w skali NYHA), zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatię, dławicę piersiową stabilną lub zawał mięśnia sercowego (w okresie 6 miesięcy przed randomizacją), dławicę piersiową niestabilną (w okresie 6 miesięcy przed randomizacją), udar (w okresie 6 miesięcy przed randomizacją), przemijający atak niedokrwienny (w okresie 6 miesięcy przed randomizacją), wymagającą hospitalizacji ostrą niewydolność serca lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze • zaburzenia przewodzenia lub rytmu serca, w tym: blok lewej odnogi pęczka Hisa, pojedyncze zatrzymanie zatokowo-przedsionkowe lub blok zatokowo-przedsionkowy, bradykardia objawowa, zespół chorego węzła zatokowo-przedsionkowego, blok przedsionkowo-komorowy II stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia (w wywiadzie lub zaobserwowany w trakcie skryningu), chyba że pacjent ma wszczepiony rozrusznik serca • zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia lub omdlenia sercowe w wywiadzie • przyjmowanie leków przeciwarrytmicznych klasy Ia lub III według klasyfikacji Vaughana Williama (np. chinidyna, dyzopiramid, amiodaron, bretylium, sotalol, ibutyliid, azymilid, dofetyliid, ajmalina, prokainamid) • schorzenia wymagające terapii lekami, które mogą wywołać blok przedsionkowo-komorowy oraz tłumienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego, z wyłączeniem beta-blokerów (np. karbamazepina, niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych lub glikozydy nasercowe) • przyjmowanie w trakcie randomizacji inhibitorów kanału wapniowego, spowalniających tętno (iwabradynę, werapamil lub diltiazem) lub innych substancji mogących obniżyć tętno (takich jak digoksyna, leki antycholinesterazowe lub pilokarpina) • odstęp PQ powyżej 230 milisekund, zespół długiego QT lub wydłużenie odstępu QT wyznaczonego według formuły Friederica (QTcF) powyżej 450 milisekund u mężczyzn lub 470 milisekund u kobiet w badaniu elektrokardiogramem • ostre zaburzenia autonomicznego układu nerwowego • zaburzenia serca wymagające ablacji • inne schorzenia sercowo-naczyniowe lub terapie mogące znacząco wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta (określone przez badacza) ▪ Którekolwiek z wymienionych schorzeń układu oddechowego: <ul style="list-style-type: none"> • ciężka choroba układu oddechowego w wywiadzie, w tym przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz zwłóknienie płuc

Kategoria	Kryteria włączenia ¹ /wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • gruźlica, z wyłączeniem pacjentów skutecznie wyleczonych z gruźlicy lub leczonych profilaktycznie po uzyskaniu dodatniego odczynu tuberkulinowego w wywiadzie • astma ciężka lub astma wymagająca regularnego leczenia sterydami doustnymi ▪ Którakolwiek z wymienionych chorób wątroby, która wystąpiła przed poddaniem randomizacji: • nadużywanie alkoholu, przewlekła choroba wątroby lub choroba dróg żółciowych • stężenie bilirubiny całkowitej lub bezpośredniej wyższe niż 1,5 górnej granicy normy, chyba że pacjent cierpi na zespół Gilberta • stężenie fosfatazy alkalicznej wyższe niż 1,5 górnej granicy normy • stężenie AspAT, AlAT lub gamma-glutamylotranspeptydazy wyższe niż 3-krotność górnej granicy normy ▪ Obrzęk płamki żółtej, zdiagnozowany w trakcie wstępnej randomizacji pacjentów do badania (z wykluczeniem pacjentów, którzy cierpieli wcześniej na obrzęk płamki żółtej, jednak nie został on stwierdzony w trakcie badania okulistycznego podczas skryningu) ▪ Obecność markerów wirusowego zapalenia wątroby typu A, B, C oraz E: anty-HAV IgM, HBsAg i/lub anty-HBc IgM, anty-HCV IgG lub IgM, a także anty-HEV IgM (w przypadku wykrycia przeciwciał IgG i/lub IgM, należy wykonać badanie na wykrycie RNA HEV metodą PCR; przy dodatnim wyniku testu IgG lub IgM, należy dodatkowo przeprowadzić badanie PCR dla HEV-RNA – w przypadku uzyskania ujemnego wyniku pacjent może zostać poddany randomizacji) ▪ Ujemny wynik testu na obecność przeciwciał IgG przeciwko wirusowi ospy i półpaśca (<i>Varicella zoster</i>) ▪ Którekolwiek z niżej wymienionych zaburzeń neurologicznych/psychiatrycznych, zaobserwowanych u pacjenta przed poddaniem randomizacji: • odpowiedzi „tak” na pytania z sekcji 4 lub 5, dotyczących ideacji samobójczych (ang. <i>Suicidal Ideation</i>) według Skali Oceny Skłonności Samobójczych, opracowanej na Uniwersytecie Columbia (wersja elektroniczna – eC-SSRS, ang. <i>electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>), w okresie ostatnich 6 miesięcy • odpowiedzi „tak” na pytania z sekcji dotyczących zachowań samobójczych (ang. <i>Suicidal Behaviour</i>), z wykluczeniem odpowiedzi „tak” na pytania z zawartej tam podsekcji, dotyczącej samookaleczania bez intencji samobójczej (ang. <i>Non-Suicidal Self-Injurious Behaviour</i>), jeśli zachowania te występowały w ciągu ostatnich 2 lat • nadużywanie narkotyków lub alkoholu w wywiadzie lub jakkolwiek inny czynnik (np. poważne zaburzenia psychiczne), który mógłby wpłynąć na zdolność pacjenta do współpracy i zastosowania się do procedur badania • postępujące zaburzenie neurologiczne inne niż stwardnienie rozsiane, które mogłoby wpłynąć na uczestnictwo pacjenta w badaniu lub wymagałoby użycia terapii niedopuszczonej w protokole ▪ Jakakolwiek inna choroba lub stan pacjenta, który może wpłynąć na jego uczestnictwo w badaniu lub na zdolność pacjenta do współpracy i zastosowania się do procedur badania
Leczenie w przeszłości	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowanie którejkolwiek z wymienionych terapii (w przypadku leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru, okres wymywania leku z organizmu nie jest wymagany):

Kategoria	Kryteria włączenia ¹ /wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • siponimod, kiedykolwiek przed przystąpieniem do badania • fingolimod, w okresie 2 miesięcy przed poddaniem randomizacji (lub leczenie fingolimodem przez okres dłuższy niż 6 miesięcy) • przyjmowane dożylnie immunoglobuliny w okresie 2 miesięcy przed przystąpieniem do randomizacji • fumaran dimetylu, w okresie 2 miesięcy przed randomizacją • natalizumab, w okresie 6 miesięcy przed randomizacją • leki immunosupresyjne/chemioterapeutyczne (np. azatiopryna lub metotreksat), w okresie 6 miesięcy przed randomizacją • cyklofosfamid, w okresie 1 roku przed randomizacją • rytuksymab, ofatumumab, okrelizumab lub kladrybina, w okresie 2 lat przed randomizacją • alemtuzumab, kiedykolwiek przed przystąpieniem do badania • mitoksantron, w okresie 2 lat przed poddaniem randomizacji, lub stwierdzenie kardiotoksyczności spowodowanej przyjmowaniem mitoksantronu lub przyjęcie przez pacjenta dawki skumulowanej większej niż 60 mg/m² powierzchni ciała • teryflunomid, w okresie 2 lat przed poddaniem randomizacji (chyba że stężenie teryflunomidu w osoczu wynosi 0 lub nie ma istotnego znaczenia biologicznego) lub w okresie 2 tygodni przed randomizacją, po udanym przeprowadzeniu przyspieszonej procedury eliminacji leku z organizmu, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) • napromienianie układu chłonnego, przeszczep szpiku kostnego lub inne leczenie immunosupresyjne ze skutkami trwającymi ponad 6 miesięcy, kiedykolwiek przed przystąpieniem do badania ▪ Przyjęcie szczepionki żywej (lub żywej atenuowanej), włączając szczepionki na ospę (przeciw wirusowi <i>Varicella zoster</i>) lub na odrę, w okresie 2 miesięcy przed poddaniem randomizacji ▪ Stosowanie eksperymentalnej interwencji w trakcie rekrutacji do badania, lub przed rekrutacją w okresie 30 dni lub w okresie równym 5-krotności okresu półtrwania leku, lub w okresie przewidywanego ustąpienia efektów farmakodynamicznych leku – zależnie od tego, który z tych okresów był dłuższy ▪ Przyjmowanie innych leków (leków towarzyszących, ang. <i>concomitant medications</i>), będących induktorami izoenzymu CYP2C9, lub stosowanie takich leków na 4 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki siponimodu
Czynność narządów wewnętrznych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stan medycznie niestabilny (ustalony przez badacza) ▪ Którekolwiek z wymienionych niżej zaburzeń norm badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> • stężenie kreatyniny w surowicy krwi > 1,7 mg/dl (150 μmol/l) • liczba białych krwinek < 3500/mm³ (<3,5x10⁹/l) • liczba limfocytów < 800/mm³ (<0,8x10⁹/l) • stężenie potasu w surowicy krwi wyższe niż górna granica normy • inne zaburzenia norm, znaczące w ocenie klinicznej (np. hipomagnezemia, hipokaliemia)
Pozostałe kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cięża lub karmienie piersią ▪ Kobiety w wieku rozrodczym (z wyłączeniem kobiet stosujących skuteczną antykoncepcję przez cały okres trwania badania i przez co najmniej 30 dni od ostatniej dawki siponimodu)

Kategoria	Kryteria włączenia ¹ /wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeciwwskazania do poddania pacjenta badaniu rezonansem magnetycznym (MRI) ▪ Nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub na którykolwiek z leków o podobnej budowie chemicznej ▪ Osoby będące homozygotami względem allelu <i>CYP2C9*3</i> lub odmowa przeprowadzenia testów genetycznych na polimorfizm genu <i>CYP2C9</i>³

¹ w przypadku pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów wymaganych do udziału w badaniu w trakcie wstępnej oceny, jeżeli ich stan zdrowia po czasie uległ poprawie (np. w wyniku leczenia), mogli oni poddać się ponownej ocenie wedle uznania badacza i po spełnieniu wymaganych kryteriów zostać włączeni do badania;

² u pacjentów bez udokumentowanej oceny EDSS przed badaniem było wymagane przeprowadzenie niezależnej oceny centralnej, dotyczącej progresji niepełnosprawności, na podstawie przygotowanego formularza. Ocenę przeprowadzono w centrum medycznym VUmc w Amsterdamie;

³ na podstawie badań na zdrowych ochotnikach wykazano, że klirens siponimodu u pacjentów z allelem *CYP2C9*3* jest znacznie niższy w porównaniu do pacjentów z bardziej powszechnie występującym genotypem *CYP2C9*1*1* (typ dziki), dlatego z uwagi na bezpieczeństwo pacjentów, przed udziałem w badaniu wymagane było przeprowadzenie odpowiednich testów na polimorfizm genu *CYP2C9*.

5.1.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów uwzględnianych w badaniu *EXPAND*.

Tabela 12. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, populacja ITT, siponimod vs placebo, badanie *EXPAND* (publikacja *Kappos 2018*).

Charakterystyka wyjściowa	SIP (%), N = 1105	PBO (%), N = 546
Wiek [lata]		
Średnia (SD)	48,0 (7,8)	48,1 (7,9)
Mediana (zakres)	49,0 (22-61)	49,0 (21-61)
Grupa wiekowa, n (%)		
18-40 lat	188 (17%)	103 (19%)
>41 lat	917 (83%)	443 (81%)
Płeć, n (%)		
Kobiety	669 (61%)	323 (59%)
Mężczyźni	436 (39%)	223 (41%)
Czas od zdiagnozowania stwardnienia rozsianego [lata]		
Średnia (SD)	12,9 (7,9)	12,1 (7,5)
Mediana (zakres)	12,0 (0,1-44,4)	11,2 (0,4-39,4)
Czas od wystąpienia objawów stwardnienia rozsianego [lata]		
Średnia (SD)	17,1 (8,4)	16,2 (8,2)
Mediana (zakres)	16,4 (1,4-45,0)	15,4 (1,3-43,0)

Charakterystyka wyjściowa	SIP (%), N = 1105	PBO (%), N = 546
Czas od zdiagnozowania postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego [lata]		
Średnia (SD)	3,9 (3,6)	3,6 (3,3)
Mediana (zakres)	2,6 (0,1-24,2)	2,5 (0,1-21,7)
Stosowane wcześniej terapie modyfikujące przebieg choroby (DMT), n (%)		
Brak	245 (22%)	114 (21%)
Pacjenci, u których nie odnotowano rzutów choroby przed skryningiem, n (%)		
Pacjenci z brakiem rzutów w ciągu roku przed skryningiem	878 (79%)	416 (76%)
Pacjenci z brakiem rzutów w ciągu 2 lat przed skryningiem ¹	712 (64%)	343 (63%)
Liczba rzutów choroby w ciągu roku przed skryningiem		
Średnia (SD)	0,2 (0,5)	0,3 (0,6)
Mediana (zakres)	0 (0-4)	0 (0-4)
Liczba rzutów choroby w ciągu 2 lat przed skryningiem		
Średnia (SD)	0,7 (1,2)	0,7 (1,2)
Mediana (zakres)	0 (0-12)	0 (0-8)
Ocena stanu klinicznego w skali EDSS [punkty]		
Średnia (SD)	5,4 (1,1)	5,4 (1,0)
Mediana (zakres)	6,0 (2,0-7,0)	6,0 (2,5-7,0)
Ocena stanu klinicznego w skali EDSS – kategorie, n (%)		
<3,0	6 (1%)	2 (<1%)
3,0 – 4,5	312 (28%)	148 (27%)
5,0 – 5,5	165 (15%)	100 (18%)
6,0 – 6,5	620 (56%)	295 (54%)
>6,5	2 (<1%)	1 (<1%)
Pacjenci z obecnymi zmianami ulegającymi wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w T1 (obrazowanie MRI), n (%)		
Tak	237 (21%)	114 (21%)
Nie	833 (75%)	415 (76%)
Nie oceniono	35 (3%)	17 (3%)
Objętość całkowita zmian chorobowych w T2 (obrazowanie MRI) [mm³]²		
Średnia (SD)	15 632 (16 268)	14 694 (15 620)
Mediana (zakres)	10 286 (23-116 664)	9994 (0-103 560)
Znormalizowana objętość mózgu [cm³]³		
Średnia (SD)	1422 (86)	1425 (88)
Mediana (zakres)	1421 (1136-1723)	1425 (1199-1691)

¹ Od trzech pacjentów w grupie SIP oraz jednego pacjenta w grupie PBO nie uzyskano informacji dotyczącej liczby rzutów w ciągu ostatnich 2 lat;

² Ocena u 1074 pacjentów z grupy SIP oraz 531 pacjentów z grupy PBO;

³ Ocena u 1071 pacjentów z grupy SIP oraz 531 pacjentów z grupy PBO.

Charakterystyki wyjściowe u pacjentów uwzględnionych w badaniu *EXPAND* były dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami. Ogółem, w wyniku randomizacji w stosunku 2:1, do grupy otrzymującej siponimod (SIP) wstępnie przydzielono 1105 pacjentów, natomiast do grupy przyjmującej placebo (PBO) – 546 pacjentów. Mediana wieku uwzględnionych chorych wynosiła 49 lat, przy czym znaczna większość pacjentów (83% w grupie SIP oraz 81% w grupie PBO) miała powyżej 41 lat. W badaniu wzięto udział więcej kobiet (61% w grupie SIP oraz 59% w grupie PBO) niż mężczyzn (39% w grupie SIP oraz 41% w grupie PBO).

Mediana czasu od pierwszej diagnozy stwardnienia rozsianego u pacjentów wynosiła 12,0 lat w grupie SIP oraz 11,2 lat w grupie PBO, natomiast mediana czasu od wystąpienia pierwszych objawów wynosiła 16,4 w grupie SIP oraz 15,4 w grupie PBO. Mediana czasu od pierwszego zdiagnozowania postaci wtórnie postępującej wynosiła 2,6 w grupie SIP oraz 2,5 w grupie PBO. U 22% pacjentów w grupie SIP oraz 21% pacjentów w grupie PBO nie stosowano wcześniej żadnych terapii modyfikujących przebieg choroby.

W badaniu wymagano, by rzuty choroby nie występowały u pacjentów w ciągu przynajmniej 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Większość chorych (79% w grupie SIP oraz 76% pacjentów w grupie PBO) nie miała rzutów choroby w ciągu roku przed włączeniem do badania. Ponadto, 64% pacjentów z grupy SIP oraz 63% pacjentów z grupy PBO nie miało rzutów choroby w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania. Wśród pacjentów, u których odnotowano rzuty choroby w ciągu roku przed przystąpieniem do badania, średnia liczby rzutów wynosiła 0,2 w grupie SIP oraz 0,3 w grupie PBO, natomiast wśród tych, u których odnotowano rzuty w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania, średnia liczby rzutów wynosiła 0,7 w odniesieniu do obu grup

Mediana oceny klinicznej pacjentów w skali EDSS w obu grupach wynosiła 6,0 punktów, przy czym większość pacjentów (56% w grupie SIP oraz 54% w grupie PBO) uzyskało ocenę od 6 do 6,5 punktów w skali EDSS. Warto zauważyć, że pomimo podanych kryteriów włączenia pacjentów z oceną kliniczną EDSS w skali od 3 do 6,5, w badaniu uwzględniono kilku chorych z EDSS poniżej 3 punktów (6 chorych w grupie SIP oraz 2 chorych w grupie PBO) oraz kilku powyżej 6,5 punktów (2 pacjentów w grupie SIP oraz 1 pacjenta w grupie PBO), jednakże badacze nie podali powodu tego działania.

W obrazowaniu MRI, u znacznej większości pacjentów (75% w grupie SIP oraz 76% w grupie PBO) nie wykryto zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w T1. Mediana objętości całkowitej zmian chorobowych w T2 wynosiła 10286 w grupie SIP oraz 9994 w grupie PBO. Mediana znormalizowanej objętości mózgu uwzględnionych w badaniu pacjentów wynosiła 1425 w grupie SIP oraz 1421 w grupie PBO.

Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Gold 2019* raportowano zestawienie charakterystyk wyjściowych podgrupy pacjentów z aktywną (obecne rzuty choroby w ciągu 2 lat poprzedzających randomizację, lub wyjściowo obecne ≥ 1 zmiany T1 Gd+ w obrazie MRI) postacią wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego (n = 779 – dla takiej liczebności przedstawiono w doniesieniu charakterystyki pacjentów, choć zaznaczono że ogółem analizowana podgrupa chorych z aktywną postacią choroby liczyła n = 782 chorych) w odniesieniu do całej badanej populacji (populacja mITT, N = 1645). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, postać aktywna SPMS vs mITT, badanie EXPAND (doniesienie *Gold 2019*).

Charakterystyka wyjściowa	Postać aktywna SPMS, N = 779	mITT, N = 1645
Wiek [lata]		
Średnia (SD)	46,6 (8,26)	48 (7,87)
Płeć, n (%)		
Kobiety	497 (63,8%)	987 (60,0%)
Mężczyźni	282 (36,2%)*	658 (40,0%)*
Czas od wystąpienia pierwszych objawów stwardnienia rozsianego [lata]		
Średnia (SD)	15,6 (7,99)	16,8 (8,33)
Czas od zdiagnozowania postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego [lata]		
Średnia (SD)	3,2 (3,28)	3,8 (3,5)
Ocena stanu klinicznego w skali EDSS [punkty]		
Mediana (zakres)	6,0 (2-7)	6,0 (2-7)
Ocena SDMT [punkty]		
Średnia (SD)	38,3 (13,73)	39,1 (13,77)
Pacjenci, u których odnotowano rzuty w ciągu 2 lat przed skryningiem, n (%)		
Liczba pacjentów (%)	590 (75,8%)	590 (36,0%)
Liczba rzutów choroby w ciągu 2 lat przed skryningiem, n (%)		
1	302 (38,8%)	303 (18,4%)
2-3	238 (30,6%)	239 (14,5%)

Charakterystyka wyjściowa	Postać aktywna SPMS, N = 779	mITT, N = 1645
4-5	39 (5,0%)	39 (2,4%)
> 5	11 (1,4%)	11 (0,7%)
Pacjenci z obecnymi zmianami ulegającymi wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w T1, n (%)		
0	413 (53,0%)	1248 (75,6%)
≥ 1	350 (44,9%)	351 (21,3%)
Objętość całkowita zmian chorobowych w T2 [cm³]		
Mediana (zakres)	12,4 (0-116,7)	10,0 (0-116,7)
Znormalizowana objętość mózgu [cm³]		
Mediana (zakres)	1417,7 (1171-1723)	1422,3 (1136-1723)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badanej populacji 1645 pacjentów odnotowano 779 chorych z aktywną postacią SPMS. Ogółem, charakterystyki pacjentów takie jak wiek, płeć, czas do wystąpienia objawów choroby oraz czas od diagnozy, a także wyjściowe wyniki skal EDSS oraz SDMT były zbliżone w podgrupie z aktywną chorobą, oraz w całej ocenianej populacji. Średnia wieku wynosiła 46,6 lat w grupie z aktywną SPMS, zaś w całej populacji – 48 lat. Postać aktywna choroby przeważała w badanej grupie oraz w całej populacji u kobiet: było ich o 3,8 punktów procentowych więcej w grupie z postacią aktywną SPMS w porównaniu do mITT (63,8% vs 60%). Średnia czasu od wystąpienia pierwszych objawów stwardnienia rozsianego wynosiła 15,6 lat w grupie z aktywną SPMS oraz 16,8 lat w całej populacji, natomiast czas od zdiagnozowania postaci wtórnie postępującej wynosił średnio 3,2 lat w grupie z aktywną SPMS oraz 3,8 lat w całej mITT.

Mediana oceny klinicznej chorych w skali EDSS w obu grupach wynosiła 6,0 punktów. Dodatkowo, stan pacjentów oceniono za pomocą testu SDMT – średni wynik w grupie z aktywną SPMS wynosił 38,3 punktu – był to wynik zbliżony do całej populacji mITT, w której średnia wynosiła 39,1 punktu.

Aktywność choroby była definiowana przez obecność rzutów choroby w ciągu dwóch lat poprzedzających badanie, lub przez wyjściową obecność ≥ 1 zmian T1 Gd+. W przypadku podgrupy z aktywną chorobą, u 75,8% odnotowano co najmniej jeden rzut choroby w okresie 2 lat przed skryningiem, więc to zdarzenie w większości definiowało aktywność choroby. W tym okresie: 1 rzutu doświadczyło 302 chorych w grupie z aktywną SPMS oraz 303 chorych w całej populacji, 2-3 rzuty wystąpiły u 238 pacjentów w grupie z aktywną SPMS oraz 239 chorych w całej populacji. Cztery do pięciu rzutów w ciągu 2 lat od skryningu odnotowano u 39 pacjentów w odniesieniu do grupy z aktywną postacią SPMS oraz całej populacji, natomiast powyżej 5 rzutów wystąpiło u 11 chorych – w grupie z aktywną SPMS i jednocześnie

w całej populacji. W przypadku drugiego kryterium (obecność przynajmniej ≥ 1 zmiany T1 Gd+), stwierdzano je u 44,9% chorych z aktywną chorobą.

Mediana objętości całkowitej zmian chorobowych w T2 była zbliżona w grupie z aktywną SPMS oraz w całej populacji mITT ($12,4 \text{ cm}^3$ vs $10,0 \text{ cm}^3$), podobnie jak mediana znormalizowanej objętości mózgu ($1417,7 \text{ cm}^3$ w grupie z aktywną SPMS oraz $1422,3 \text{ cm}^3$ w całej populacji).

Autorzy nie przedstawili zestawienia charakterystyk wyjściowych w grupie siponimodu i placebo w ramach podgrupy chorych z aktywną chorobą, ale podano że były one dobrze zbalansowane.

5.2 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W ramach badania *EXPAND*, pacjenci z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, zostali losowo przydzieleni do dwóch grup – otrzymujących siponimod (SIP) lub placebo (PBO). Szczegóły odnośnie dawkowania danego leczenia w ramach każdej z ocenianych grup podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie *EXPAND*, siponimod vs placebo, (publikacja *Kappos 2018*).

	SIP	PBO
Dawkowanie leków w ocenianych grupach	Doustnie tabletki 2 mg siponimodu raz dziennie	Doustnie tabletki 2 mg placebo raz dziennie
Dodatkowe uwagi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W pierwszych 6-ciu dniach badania stopniowo zwiększano dawkę podawanej interwencji od 0,25 mg do dawki docelowej 2,0 mg¹, dzięki czemu zmniejszono ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń kardiologicznych u pacjentów przyjmujących siponimod ▪ Nie podano informacji o dodatkowym leczeniu stosowanym w badaniu. ▪ W badaniu podano, że po 6 miesiącach od randomizacji pacjenci z CDP-6 mieli wybór kontynuowania terapii w zaślepieniu, przejścia na leczenie siponimodem bez zaślepienia lub zakończenie leczenia z możliwością przejścia na inną terapię DMT 	

¹ zwiększanie dawki zastosowano jednakowo u chorych z grupy SIP oraz PBO w celu utrzymania zaślepienia pacjentów.

W ramach badania pacjenci otrzymywali SIP lub PBO. Siponimod podawano w tabletkach 2 mg doustnie raz dziennie. Placebo podawano w takiej samej dawce, doustnie 1 raz dziennie, w celu zamaskowania przydzielonej interwencji. Pacjenci z 6 miesięczną potwierdzoną progresją niepełnosprawności mogli stosować dalej przypisaną interwencję w zaślepieniu (siponimod lub placebo), przejść na terapię ratunkową siponimodem, prowadzoną bez zaślepienia. Pacjenci ci mogli również zakończyć udział w badaniu zgodnie ze skróconym protokołem oceny i całkowicie wycofać się z leczenia lub przejść na inną terapię

modyfikującą przebieg choroby (DMT). W pierwszych 6-ciu dniach badania stopniowo zwiększano dawkę siponimodu od 0,25 mg do dawki docelowej 2,0 mg, dzięki czemu zmniejszono ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń kardiologicznych.

5.3 Wiarygodność zewnętrzna – zgodność metodologii badania *EXPAND* z wnioskowanym programem lekowym

W celu oceny wiarygodności zewnętrznej badania *EXPAND* zestawiono najważniejsze kryteria kwalifikacji do tego badania z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, dzięki czemu można było porównać stopień zgodności między populacją badania klinicznego, a populacją wnioskowanego programu lekowego, w której terapia ta byłaby stosowana w warunkach polskich.

Najważniejsze kryteria włączenia i wykluczenia chorych do programu i badania *EXPAND* zebrano w tabeli poniżej, wraz z komentarzem dotyczącym ich zgodności.

Tabela 15. Ocena zgodności metodologii badania *EXPAND* z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów.

Kryterium	Program lekowy	Badanie <i>EXPAND</i>	Zgodność
Kryteria włączenia związane z chorobą	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda Rozpoznanie aktywnej postaci wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego definiowanej jako aktywność kliniczna lub/i radiologiczna w ciągu ostatnich 24 miesięcy EDSS od 3,0 do 6,5 punktu Udokumentowana progresja EDSS niezwiązana z rzutem wynosząca co najmniej 1 punkt w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS < 6,0 lub co najmniej 0,5 punktu w przypadku pacjentów z aktualną wartością EDSS ≥ 6,0 odnotowana w ciągu ostatnich 24 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) w wywiadzie, według zmodyfikowanych w 2010 r. kryteriów McDonalda Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPMS), definiowana przez stałe narastanie niepełnosprawności (przez okres co najmniej 6 miesięcy) w okresach pomiędzy rzutami lub niezależnie od występowania rzutów, potwierdzona przez badacza w pisemnym oświadczeniu Niepełnosprawność umiarkowana do zaawansowanej: 3,0 – 6,5 punktu w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (EDSS) w momencie skryningu Udokumentowana progresja niepełnosprawności w skali EDSS w ciągu 2 lat poprzedzających badanie (pacjenci, u których w trakcie skryningu stopień niepełnosprawności wynosił < 6, progresja powinna wynosić ≥ 1 punkt EDSS, natomiast w przypadku pacjentów, u których niepełnosprawność oceniono na ≥ 6 w skali EDSS, wystarczająca była zmiana o ≥ 0,5 punktu EDSS); w przypadku braku dostępnych wyników, powinno zostać przedstawione pisemne podsumowanie dowodów na progresję niepełnosprawności w ciągu uprzednich 2 lat oraz retrospektywna ocena EDSS do 2 lat wstecz, przekazana do oceny centralnej 	<p>Kryteria dotyczące rozpoznania SPMS, wcześniejszego rozpoznania RRMS, potwierdzenia progresji EDSS oraz obecnego stanu sprawności fizycznej (zakres niepełnosprawności wg EDSS) są zgodne.</p> <p>W programie lekowym wymagana jest ponadto aktywność kliniczna lub/i radiologiczna choroby w ciągu ostatnich 24 miesięcy. W doniesieniu konferencyjnym i plakacie <i>Gold 2019</i> przedstawiono wyniki podgrupy chorych z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem rzutów choroby w ciągu 2 lat poprzedzających badanie lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych (≥ 1 zmian T1 Gd+), a wyniki w niej wskazują na wyższą efektywność kliniczną siponimodu niż w populacji ogólnej badania.</p>
Kryteria wykluczenia	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Pacjenci o homozygotycznym genotypie CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (słabo metabolizujący) 	<p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Udokumentowane leczenie rzutów lub stosowania kortykosteroidów przez pacjenta w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania Przeciwwskazania do poddania pacjenta badaniu rezonansem magnetycznym (MRI) Nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub na którykolwiek z leków o podobnej budowie chemicznej 	<p>Kryteria odnośnie genotypu CYP2C9*3 zgodne.</p> <p>Pozostałe kryteria badania <i>EXPAND</i> dotyczące chorób towarzyszących, stanu poszczególnych narządów i innych przeciwwskazań do zastosowania siponimodu zostały przedstawione szeroko w kryteriach wykluczenia do badania klinicznego, natomiast w programie lekowym ogólnie odniesiono się do w aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p>

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Kryterium	Program lekowy	Badanie EXPAND	Zgodność
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pozostałe przeciwwskazania wymienione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osoby będące homozygotami względem allelu <i>CYP2C9*3</i> lub odmowa przeprowadzenia testów genetycznych na polimorfizm genu <i>CYP2C9</i> ▪ Aktywna choroba przewlekła (ang. <i>active chronic disease</i>) (lub ustabilizowana (ang. <i>stable chronic disease</i>), ale wymagająca leczenia immunologicznego) o podłożu immunologicznym, inna niż stwardnienie rozsiane (np.: reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina układowa, zespół Sjögrena, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego itd.), lub stwierdzony zespół niedoboru odporności (AIDS, pierwotny niedobór odporności lub niedobór odporności indukowany przyjmowaniem leków) ▪ Leczony lub nieleczone nowotwór złośliwy dowolnego narządu (inny niż zlokalizowany rak podstawnkomórkowy skóry), zdiagnozowany w okresie 5 lat od rozpoczęcia badania, niezależnie od tego, czy wystąpiły nawroty lub przerzuty ▪ Cukrzyca (z wyłączeniem pacjentów z dobrze kontrolowaną cukrzycą i bez występujących powikłań takich jak: niewydolność nerek, patologiczne zmiany w obrębie siatkówki lub neuropatia) ▪ Infekcje bakteryjne, wirusowe lub grzybicze, AIDS lub obecność przeciwciał anti-HIV w wywiadzie ▪ Określone schorzenia lub terapie, mogące wpływać na czynność układu sercowo-naczyniowego ▪ Określone schorzenia układu oddechowego lub wątroby oraz określone zaburzenia neurologiczne/psychiatryczne ▪ Obrzęk płamki żółtej, zdiagnozowany w trakcie wstępnej randomizacji pacjentów do badania (z wykluczeniem pacjentów, którzy cierpieli wcześniej na obrzęk płamki żółtej, jednak nie został on stwierdzony w trakcie badania okulistycznego podczas skryningu) ▪ Obecność markerów wirusowego zapalenia wątroby typu A, B, C oraz E: anti-HAV IgM, HBsAg i/lub anti-HBc IgM, anti-HCV 	

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Kryterium	Program lekowy	Badanie EXPAND	Zgodność
		<p>IgG lub IgM, a także anti-HEV IgM (w przypadku wykrycia przeciwciał IgG i/lub IgM, należy wykonać badanie na wykrycie RNA HEV metodą PCR; przy dodatnim wyniku testu IgG lub IgM, należy dodatkowo przeprowadzić badanie PCR dla HEV-RNA – w przypadku uzyskania ujemnego wyniku pacjent może zostać poddany randomizacji</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ujemny wynik testu na obecność przeciwciał IgG przeciwko wirusowi ospy i półpaśca (<i>Varicella zoster</i>) ▪ Jakakolwiek inna choroba lub stan pacjenta, który może wpłynąć na jego uczestnictwo w badaniu lub na zdolność pacjenta do współpracy i zastosowania się do procedur badania ▪ Stosowanie określonych terapii wpływających na układ odpornościowy w określonym czasie przed badaniem. ▪ Przyjęcie szczepionki żywej (lub żywej atenuowanej), włączając szczepionki na ospę (przeciw wirusowi <i>Varicella zoster</i>) lub na odrę, w okresie 2 miesięcy przed poddaniem randomizacji ▪ Stosowanie eksperymentalnej interwencji w trakcie rekrutacji do badania, lub przed rekrutacją w okresie 30 dni lub w okresie równym 5-krotności okresu półtrwania leku, lub w okresie przewidywanego ustąpienia efektów farmakodynamicznych leku – zależnie od tego, który z tych okresów był dłuższy ▪ Przyjmowanie innych leków (leków towarzyszących, ang. <i>concomitant medications</i>), będących induktorami izoenzymu CYP2C9, lub stosowanie takich leków na 4 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki siponimodu ▪ Stan medycznie niestabilny (ustalony przez badacza) ▪ Którekolwiek z wymienionych niżej zaburzeń norm badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ stężenie kreatyniny w surowicy krwi > 1,7 mg/dl (150 μmol/l) ○ liczba białych krwinek < 3500/mm³ (<3,5x10⁹/l) 	

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Kryterium	Program lekowy	Badanie EXPAND	Zgodność
		<ul style="list-style-type: none"> ○ liczba limfocytów < 800/mm³ (<0,8x10⁹/l) ○ stężenie potasu w surowicy krwi wyższe niż górna granica normy ○ inne zaburzenia norm, znaczące w ocenie klinicznej (np. hipomagnezemia, hipokaliemia) 	
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji ▪ Wiek powyżej 18 roku życia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ U kobiet: brak ciąży i niekarmienie piersią ▪ W przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagana skuteczna antykoncepcja przez cały okres trwania badania i przez co najmniej 30 dni od ostatniej dawki siponimodu ▪ Wiek: 18-60 lat 	Kryteria w dużej części zgodne, poza faktem że do programu lekowego mogą być włączanie także pacjenci po 60 r.ż.

Kluczowe kryteria włączenia dotyczące zdiagnozowanej choroby i jej postaci są w dużej części zgodne między badaniem *EXPAND* a wnioskowanym programem. W obu przypadkach wymagana jest diagnoza postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego po wcześniejszym rozpoznaniu postaci rzutowo-remisyjnej. W definicji obu tych rozpoznań mogą występować niewielkie różnice, wynikające z zastosowaniu w programie nowszych kryteriów McDonalda (określające m. in. nowe sposoby określenia rozsia- nia zmian w czasie i przestrzeni) i Lublina (kryteria zbieżne z definicjami stosowanymi w badaniu). Za- równo w programie lekowym jak i w badaniu *EXPAND* wymagana była ocena w skali EDSS 3,0-6,5 punktu. Ponadto w programie lekowym musi być wykazana klinicznie lub radiologicznie aktywność zapalna cho- roby (co jest także zgodne z ostatecznie zarejestrowanym wskazaniem), a w badaniu *EXPAND* nie okre- ślono takiego wymagania. Autorzy badania *EXPAND* opublikowali jednak wyniki analiz w podgrupie cho- rych z aktywną chorobą (doniesienie konferencyjne *Gold 2019*), zdefiniowaną przez obecność rzutów choroby w ciągu 2 lat poprzedzającym badanie, lub wyjściową obecność ≥ 1 zmiany w obrazie T1 Gd+; podgrupa ta obejmuje więc pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia do programu leko- wego.

Ponadto w badaniu klinicznym określono wymagania dotyczące chorób towarzyszących (m. in. chorób przewlekłych, układu krążenia, oddechowego, chorób wątroby), leczenia pacjenta w przeszłości (m. in. leki wpływające na układ odpornościowy, szczepionki) oraz stanu ogólnego pacjenta i czynności narzą- dów wewnętrznych. W programie lekowym podobne wymagania nie zostały określone ogólnie odwołu- jąc się do aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Kryteria dotyczące genotypu CYP2C9*3 są zgodne.

Pozostałe kryteria są zgodne poza niewielką różnicą – w programie lekowym nie ma określonej górnej granicy wieku, a w badaniu *EXPAND* została ona określona na wiek 60 lat.

5.4 Skuteczność kliniczna

Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu *EXPAND* podsumowano w tabeli poniżej. Ogółem, głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas do stwierdzenia utrzymującej się przez przynajmniej 3 miesiące progresji niepełnosprawności według skali EDSS. Autorzy wyróżnili również dwa kluczowe dodatkowe punkty końcowe: czas do wystąpienia pogorszenia (o przynajmniej 20%) wyniku testu chodu na odcinku 25 stóp (T25FW) oraz zmiana od wartości wyjściowej w objętości zmian chorobowych w obrazie T2.

Tabela 16. Definicje punktów końcowych oceny skuteczności uwzględnionych w badaniu *EXPAND*.

Punkt końcowy	Definicja
Główny punkt końcowy	
Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-3) (z ang. <i>3-month confirmed disability progression</i>)	Czas od randomizacji do wystąpienia zdarzenia progresji niepełnosprawności w EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) utrzymującego się przez 3 miesiące. Progresję niepełnosprawności zdefiniowano jako: <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie o 1 punkt wyniku EDSS w przypadku, gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił 3,0-5,0 punktów; • zwiększenie o 0,5 punktu wyniku EDSS w przypadku, gdy wyjściowy wynik EDSS wynosił 5,5-6,5 punktów Zwiększenie punktacji EDSS musiało zostać potwierdzone na kolejnej zaplanowanej wizycie przynajmniej 3 miesiące później.
Dodatkowe punkty końcowe	
Czas do 3-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia o co najmniej 20% w teście szybkości chodu na odcinku 7,5 m/25 stóp (ang. <i>25-foot walk test, T25FW</i>)	Czas do pogorszenia o przynajmniej 20% (klinicznie istotne pogorszenie) wyniku testu chodu na odcinku 25 stóp (7,5 m) (ang. <i>25-foot walk test, T25FW</i>), potwierdzonego w okresie przynajmniej 3 miesięcy.
Czas do wystąpienia rzutu choroby	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego rzutu choroby.
Średnioroczna częstość rzutów (ARR, z ang. <i>annualised relapse rate</i>)	Średnia liczba rzutów choroby przypadająca na pacjenta w okresie roku
Zmiana aktywności choroby w obrazie MRI	Zmiana od wartości wyjściowej objętości zmian chorobowych w obrazie T2 Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 Liczba nowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1-zależnym (T1 Gd+);
Zmiana objętości mózgu	Procentowa zmiana objętości mózgu w stosunku do wartości wyjściowej
Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-6) (z ang. <i>6-month confirmed disability progression</i>)	Czas od randomizacji do wystąpienia zdarzenia progresji niepełnosprawności w EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) utrzymującego się przez 3 miesiące – punkt końcowy zdefiniowany analogicznie do CDP-3, przy czym progresję niepełnosprawności musiano potwierdzić po czasie przynajmniej 6 miesięcy
Zmiana punktacji skali MSWS (z ang. <i>Multiple Sclerosis Walking Scale</i>)	Zmiana wyniku punktacji skali MSWS, obejmującej 12 zagadnień umożliwiających samoocenę sprawności chodu
Ocena zaburzeń funkcji poznawczych	Ocena zmian od wartości wyjściowej wyników testów oceniających sprawność poznawczą pacjenta (testy SDMT, PASAT, BVMT-R)

Punkt końcowy	Definicja
	W ramach tej oceny przeprowadzono również ocenę czasu do wystąpienia utrzymującego się przynajmniej 6 miesięcy pogorszenia/poprawy wyniku SDMT o ≥ 4 punkty (zmiana istotna klinicznie)
Ocena współczynnika transferu magnetyzacji (MTR, z ang. <i>magnetization transfer ratio</i>)	Ocena wpływu siponimodu na wartość współczynnika transferu magnetyzacji, który jest stosowany do szacowania zawartości mieliny w mózgu – ocenę MTR wykonano w tkance mózgu o prawidłowym wyglądzie, istocie białej o prawidłowym wyglądzie oraz korowej istocie szarej po 12 i 24 miesiącach
Czas do progresji w EDSS ≥ 7 punktów	Czas od randomizacji do progresji niepełnosprawności ≥ 7 punktów w EDSS, która oznacza konieczność stosowania wózka inwalidzkiego
Ocena złożonego punktu końcowego CEP	Ocena nowego punktu końcowego, uwzględniającego ocenę zdarzeń składających się na skalę EDSS (ocena sprawności fizycznej) oraz skalę SDMT (ocena funkcji poznawczych); autorzy określali nowy punkt końcowy jako CEP (ang. <i>composite endpoint</i>)
Zmiana terapii na siponimod bez zaślepienia	Odsetek pacjentów, którzy skorzystali z opcji przejścia na siponimod bez zaślepienia

Ogółem, pacjenci pozostawali w badaniu w obserwacji w okresie o medianie 21 (zakres: 0,2-37,0) miesięcy, natomiast mediana czasu ekspozycji na ocenianą interwencję wyniosła 18 (zakres: 0,0-37,0) miesięcy.

Pełna ocena neurologiczna, włącznie z oceną skali chodu oraz oceną w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS), była przeprowadzana co 3 miesiące przez przeszkolonego i certyfikowanego badacza. Do oceny neurologicznej użyto implementacji skali EDSS w wersji elektronicznej, dostarczonej przez firmę NEUROSTATUS. Użycie wersji elektronicznej pozwalało na bieżąco monitorować niezgodności w ocenie, dzięki czemu mogły one być szybko skorygowane przez niezależną komisję. Obrazowanie MRI przeprowadzono na początku badania, a następnie w 12, 24 i 36 miesiącu, oraz na zakończenie leczenia (jeśli wizyta końcowa wypadła poza planowaną wizytą coroczną).

Wyniki przedstawiano w osobnych podrozdziałach populacji ogólnej oraz podgrupy chorych z aktywną chorobą (populacja spełniająca w pełni kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego), a także innych podgrup – w miarę dostępności opisywanych wyników.

5.4.1 Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności (CDP-3)

5.4.1.1 Ogólna populacja badania

Ocena czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności w EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) utrzymującej się przynajmniej 3 miesiące (CDP-3) (z ang. *3-month confirmed disability progression*) była głównym punktem końcowym badania *EXPAND*. Informacje dotyczące tego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-3), siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie *EXPAND*.

Ocena	SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI), p
Analiza główna	288/1096 (26%)	173/545 (32%)	0,79 (0,65; 0,95); p = 0,013
Analiza wrażliwości <i>post-hoc</i> : CDP-3 utrzymujące się do końca głównej fazy badania	233/1099 (21,2%*)	148/546 (27,1%*)	0,75 (0,61; 0,92)[^]; bd.
Analiza wrażliwości <i>post-hoc</i> : pacjenci przedwcześnie koń- czący badanie, bez potwier- dzonej progresji w EDSS przed przedwczesnym zakończeniem badania	309/1099 (28,1%*)	192/546 (35,2%*)	0,76 (0,63; 0,91)[^]; bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przedziały ufności odczytano z wykresu zamieszczonego w załączniku do głównej publikacji badania *Kappos 2018*.

Potwierdzoną progresję niepełnosprawności utrzymującą się przynajmniej 3 miesiące obserwowano rzadziej wśród chorych otrzymujących siponimod, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo – 26% vs 32%. Ryzyko takiego zdarzenia w danym punkcie czasowym było o 21% mniejsze w grupie siponimodu: HR = 0,79 (95% CI: 0,65; 0,95), co było znamienym statystycznie wynikiem (p = 0,013). Dodatkowo, autorzy przedstawili również wyniki dwóch analiz wrażliwości *post-hoc*, które potwierdziły wyniki głównej analizy. W pierwszej uwzględniono pacjentów z potwierdzoną CDP-3, która utrzymywała się do końca głównej fazy badania (faza z randomizacją i podwójnym zaślepieniem) – w analizie tej ryzyko wystąpienia CDP-3 było istotnie niższe wśród chorych leczonych siponimodem w porównaniu do placebo: HR = 0,75 (95% CI: 0,61; 0,92), co było zbliżonym wynikiem do tego obserwowanego w głównej analizie. W drugiej analizie wrażliwości uwzględniono pacjentów, którzy przedwcześnie przegrali badanie, ale nie potwierdzono u nich progresji w EDSS przed przedwczesnym zakończeniem badania (osoby z niepewną progresją zaliczono do grupy z progresją) – wyniki tej analizy również były zgodne z analizą główną: HR = 0,76 (95% CI: 0,63; 0,91).

W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) wykazano, że progresja niepełnosprawności utrzymująca się przynajmniej 3 miesiące była znacznie rzadsza w grupie CSG w porównaniu do grupy PSG ($p = 0,0064$).

5.4.1.2 Populacja z aktywną chorobą

Informacje o czasie do wystąpienia CDP-3 w podgrupie pacjentów z aktywną chorobą odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Gold 2019* (plakat). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-3), siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie *EXPAND* (doniesienie konferencyjne *Gold 2019*).

Ocena	SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI), p
Chorzy z aktywną chorobą	bd./516	bd./263	0,69 (95% CI: 0,53; 0,91), p = 0,0094

W rozpatrywanej podgrupie z aktywną chorobą obserwowano, podobnie jak w całej populacji chorych, istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby utrzymującej się przynajmniej 3 miesiące po zastosowaniu siponimodu, w porównaniu do placebo: HR = 0,69 (95% CI 0,53; 0,91), $p = 0,0094$. Obserwowany efekt był więc większy niż ten obserwowany dla całej populacji (gdzie analogiczny HR wyniósł 0,79).

5.4.1.3 Predefiniowane podgrupy chorych

Autorzy badania przeprowadzili również szereg analiz w predefiniowanych podgrupach, których wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Hazardry względne dla wyjściowego wieku, wyniku EDSS oraz czasu trwania choroby od momentu stwierdzenia pierwszych objawów (parametry ciągłe) nie były obliczane przez kategoryzację danego pacjenta do jednej z podgrup – wyznaczano je w modelach statystycznych wykorzystujących te wyjściowe parametry jako kowarianty (dlatego dla tych analiz nie przedstawiono liczebności pacjentów).

Tabela 19. Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-3), siponimod vs placebo, analiza w wybranych podgrupach, badanie *EXPAND*.

Oceniana podgrupa	SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI), p	p dla testu interakcji
Nakładające się (ang. <i>superimposed</i>) rzuty choroby w ciągu 2 lat poprzedzających randomizację				
tak	98/388 (25,3%*)	72/202 (35,6%*)	0,67 (0,49; 0,91)	0,1835
nie	190/708 (26,8%*)	101/343 (29,4%*)	0,87 (0,68; 1,11)	
Szybka progresja^^				
tak	82/264 (31,1%*)	60/145 (41,4%*)	0,65 (0,46; 0,91)	0,1796

Oceniana podgrupa	SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI), p	p dla testu interakcji
nie	206/835 (24,7%*)	113/400 (28,3%*)	0,86 (0,69; 1,09)	
Wyjściowy wynik MSSS \geq 4				
tak	232/904 (25,7%*)	141/459 (30,7%*)	0,80 (0,65; 0,99)	
nie	56/195 (28,7%*)	32/87 (36,8%*)	0,73 (0,47; 1,13)	0,7025
Płeć				
mężczyźni	129/435 (29,7%*)	75/223 (33,6%*)	0,81 (0,60; 1,07)*	
kobiety	159/664 (23,9%*)	98/323 (30,3%*)	0,77 (0,60; 1,00)*	0,8420
Wcześniejsze leczenie IFN beta-1b				
tak	89/344 (25,9%*)	44/154 (28,6%*)	0,90 (0,62; 1,29)^	
nie	199/755 (26,4%*)	129/392 (32,9%*)	0,75 (0,60; 0,94)^	0,4041
Wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT)				
tak	231/857 (27,0%*)	137/432 (31,7%*)	0,82 (0,67; 1,01)^	
nie	57/242 (23,6%*)	36/114 (31,6%*)	0,69 (0,45; 1,06)^	0,4973
Wyjściowa liczba zmian Gd+ T1				
0	219/828 (26,4%*)	128/415 (30,8%*)	0,82 (0,66; 1,02)^	
\geq 1	61/236 (25,8%*)	40/114 (35,1%*)	0,64 (0,42; 0,95)^	0,2713
Wyjściowy wiek				
20 lat	bd.	bd.	0,61 (0,31; 1,21)^	
40 lat	bd.	bd.	0,74 (0,57; 0,95)^	0,4516
60 lat	bd.	bd.	0,89 (0,62; 1,27)^	
Wyjściowy wynik EDSS				
3	bd.	bd.	0,64 (0,41; 1,01)^	
4	bd.	bd.	0,70 (0,52; 0,95)^	
5	bd.	bd.	0,76 (0,63; 0,93)^	0,3321
6	bd.	bd.	0,83 (0,67; 1,04)^	
Czas trwania choroby od momentu stwierdzenia pierwszych objawów				
10 lat	bd.	bd.	0,77 (0,61; 0,97)^	
20 lat	bd.	bd.	0,82 (0,66; 1,02)^	0,5664
30 lat	bd.	bd.	0,88 (0,59; 1,31)^	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

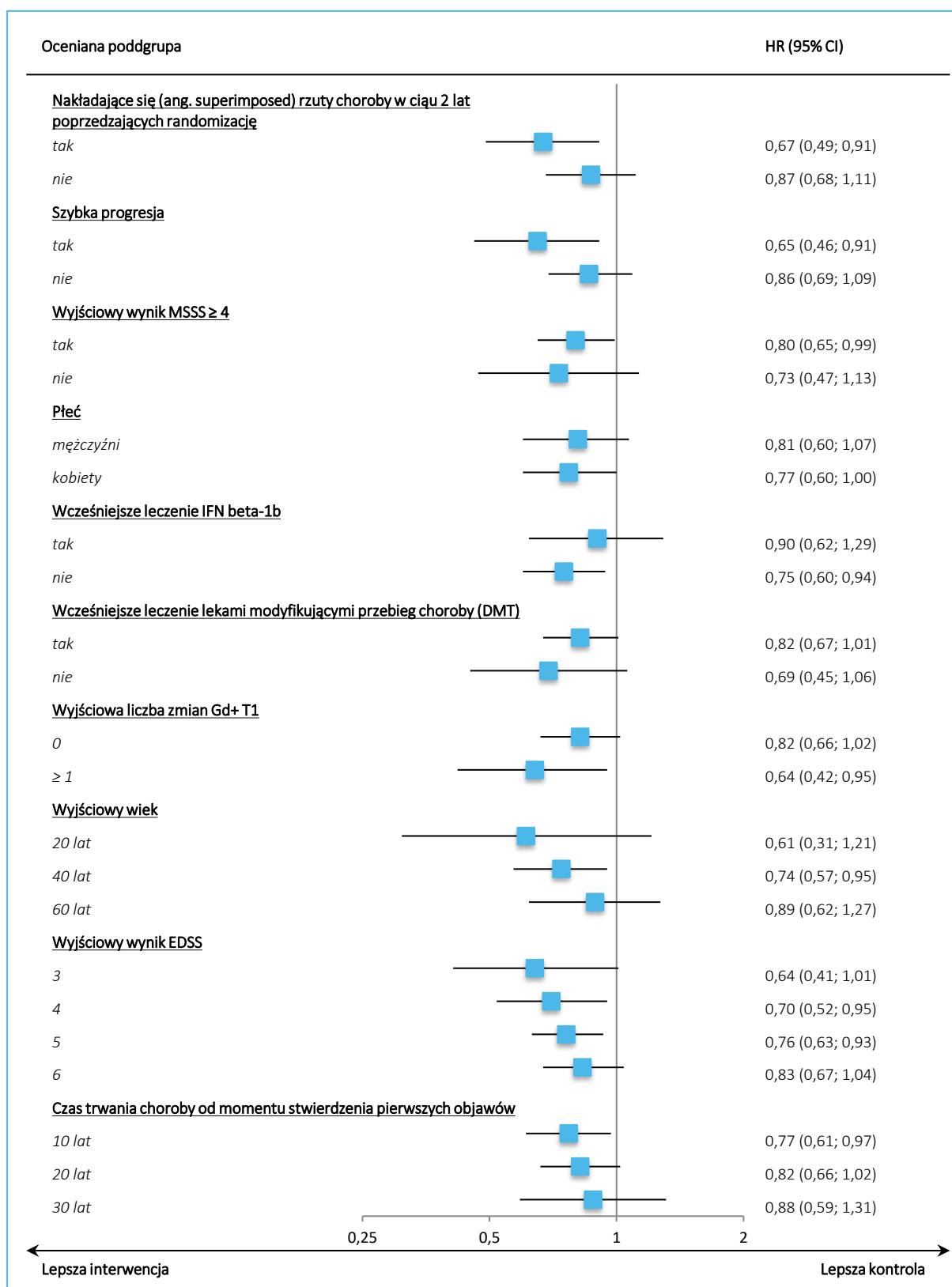
^ przedziały ufności odczytano z wykresu;

^^ szybka progresja choroby została zdefiniowana jako zwiększenie wyniku EDSS o przynajmniej 1,5 punktu w ciągu 2 lat przed randomizacją; MSSS – wskaźnik ciężkości choroby uwzględniający wynik EDSS oraz czas trwania choroby (ang. *multiple sclerosis severity score*).

Analiza w podgrupach wskazywała na wyższą skuteczność siponimodu w porównaniu do placebo w każdym z przeprowadzonych porównań, liczbowo wyniki w predefiniowanych podgrupach były spójne z

analizą główną. Ogólnie, autorzy wskazali że nie wykryto interakcji pomiędzy leczeniem, a żadną z analizowanych podgrup, choć badanie nie zostało zaprojektowane by móc wykazać takie interakcje z wystarczającą mocą statystyczną. Wyniki analizy w podgrupach przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 3. Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-3), siponimod vs placebo, analiza w predefiniowanych podgrupach, badanie EXPAND.



Dodatkową ocenę w podgrupach przedstawiono w doniesieniach konferencyjnych *Cree 2018* oraz *Cree 2018a*. Autorzy tych doniesień przedstawili ocenę CDP-3 w ramach kilku analiz: analizy w podgrupach chorych wyróżnionych względem obecności/braku obecności rzutów choroby w 1 i 2 roku badania, analizy ze stratyfikacją względem pacjentów, którzy nie doświadczyli progresji przed 12, 18 oraz 24 miesiącem (niezależnie od leczenia), oraz analizy czasu do wystąpienia CDP-3 z cenzorowaniem pacjentów w momencie pojawienia się rzutu choroby. Wyniki te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Dodatkowa ocena CDP-3 w podgrupach/analizach, siponimod vs placebo, badanie *EXPAND* (doniesienia *Cree 2018*, *Cree 2018a*).

Oceniana podgrupa/analiza	HR (95% CI), SIP vs PBO
Chorzy bez rzutów w 1 roku przed badaniem	0,82 (0,66; 1,02)
Chorzy bez rzutów w 2 roku przed badaniem	0,87 (0,68; 1,11)
Chorzy z obecnymi rzutami w 1 roku przed badaniem	0,67* (bd.)
Chorzy z obecnymi rzutami w 2 roku przed badaniem	0,67* (bd.)
analiza ze stratyfikacją względem pacjentów, którzy nie doświadczyli progresji przed 12, 18 oraz 24 miesiącem	Zmniejszenie wobec placebo 14%-20%
analiza czasu do wystąpienia CDP-3 z cenzorowaniem pacjentów w momencie pojawienia się rzutu choroby	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki przeprowadzonych analiz w zakresie kierunku efektu oraz wartości liczbowych były spójne z analizą główną. Skuteczność siponimodu odnotowano u pacjentów z i bez rzutów choroby. Autorzy stwierdzili, że działanie siponimodu w zakresie poprawy niepełnosprawności jest niezależne od wpływu tego leku na częstość występowania rzutów choroby. Analiza wykonana ze stratyfikacją względem określonego miesiąca do którego nie nastąpiła progresja wskazywała na 14%-20% zmniejszenie ryzyka wystąpienia CDP-3 w grupie siponimodu względem placebo, jednak nie określono istotności tych zmian. Nie przedstawiono wyniku dla CDP-3 w analizie z cenzorowaniem pacjentów w momencie wystąpienia rzutu.

5.4.2 Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności (CDP-6)

5.4.2.1 Ogólna populacja badania

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny czasu do stwierdzenia utrzymującej się 6 miesięcy progresji niepełnosprawności w EDSS (CDP-6) (z ang. *6-month confirmed disability progression*) prowadzonej w ramach badania *EXPAND*.

Tabela 21. Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-6), siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie EXPAND.

SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI), p
218/1096 (20%)	139/545 (26%)	0,74 (0,60; 0,92), p = 0,0058

Wśród pacjentów otrzymujących siponimod, odsetek chorych doświadczających progresji niepełnosprawności w ocenie EDSS utrzymującej się przez przynajmniej 6 miesięcy był niższy, niż w grupie kontrolnej otrzymującej placebo: 20% vs 26%. Ryzyko wystąpienia CDP-6 w danym czasie było niższe o 26% w grupie leczonej siponimodem, w porównaniu do kontroli, i różnice te były znamienne statystycznie: HR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,92), p = 0,0058.

W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) wykazano, że progresja niepełnosprawności utrzymująca się przynajmniej 6 miesięcy była istotnie rzadsza w grupie CSG w porównaniu do grupy PSG (p = 0,0048). Badacze podali także, że czas do CDP-6 uległ wydłużeniu, co korespondowało z 54% opóźnieniem dla 25 percentyla (odpowiednio 21,0 miesiąca vs 13,6 miesiąca). Mediana czasu do wystąpienia CDP-6 nie została osiągnięta dla grupy CSG, natomiast w grupie PSG wyniosła 51,7 miesiąca.

5.4.2.2 Populacja z aktywną chorobą

W doniesieniu konferencyjnym *Gold 2019* (plakat) przedstawiono informacje o czasie do wystąpienia CDP-6 w podgrupie pacjentów z aktywną chorobą. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-6), siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie EXPAND (doniesienie konferencyjne *Gold 2019*).

Ocena	SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI), p
Chorzy z aktywną chorobą	bd./516	bd./263	0,63 (95% CI: 0,47; 0,86), p = 0,0040

Podobnie jak w całej populacji chorych, w podgrupie pacjentów z aktywną chorobą obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka pojawienia się CDP-6 w grupie siponimodu w porównaniu do placebo: HR = 0,63 (95% CI 0,47; 0,86), p = 0,0040. Obserwowany efekt był więc większy niż ten obserwowany dla całej populacji (gdzie analogiczny HR wyniósł 0,74).

5.4.2.3 Predefiniowane podgrupy chorych

Podobnie jak w przypadku analizy czasu do odnotowania CDP-3, autorzy badania przeprowadzili również szereg analiz w predefiniowanych podgrupach, których wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Hazardy

względne dla wyjściowego wieku, wyniku EDSS oraz czasu trwania choroby od momentu stwierdzenia pierwszych objawów (parametry ciągłe) nie były obliczane przez kategoryzację danego pacjenta do jednej z podgrup – wyznaczano je w modelach statystycznych wykorzystujących te wyjściowe parametry jako kowarianty (dlatego dla tych analiz nie przedstawiono liczebności pacjentów).

Tabela 23. Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-6), siponimod vs placebo, analiza w predefiniowanych podgrupach, badanie EXPAND.

Oceniana podgrupa	SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI) [^] , p
Nakładające się (ang. <i>superimposed</i>) rzuty choroby w ciągu 2 lat poprzedzających randomizację			
tak	74/388 (19,1%*)	58/202 (28,7%*)	0,63 (0,44; 0,89)
nie	144/708 (20,3%*)	81/343 (23,6%*)	0,82 (0,62; 1,08)
Szybka progresja^{^^}			
tak	65/264 (24,6%*)	51/145 (35,2%*)	0,61 (0,42; 0,89)
nie	153/835 (18,3%*)	88/401 (21,9%*)	0,82 (0,63; 1,06)
Wyjściowy wynik MSSS \geq 4			
tak	173/904 (19,1%*)	117/459 (25,5%*)	0,71 (0,55; 0,90)
nie	45/195 (23,1%*)	22/87 (25,3%*)	0,89 (0,53; 1,50)
Płeć			
mężczyźni	102/435 (23,4%*)	60/223 (26,9%*)	0,82 (0,59; 1,13)
kobiety	116/664 (17,5%*)	79/323 (24,5%*)	0,69 (0,52; 0,92)
Wcześniejsze leczenie IFN beta-1b			
tak	74/344 (21,5%*)	34/154 (22,1%*)	0,99 (0,66; 1,49)
nie	144/755 (19,1%*)	105/392 (26,8%*)	0,66 (0,50; 0,85)
Wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT)			
tak	181/857 (21,1%*)	112/432 (25,9%*)	0,79 (0,62; 1,01)
nie	37/242 (15,3%*)	27/114 (23,7%*)	0,58 (0,35; 0,96)
Wyjściowa liczba zmian Gd+ T1			
0	165/828 (19,9%*)	102/415 (24,6%*)	0,78 (0,61; 1,01)
\geq 1	47/236 (19,9%*)	33/114 (28,9%*)	0,59 (0,38; 0,92)
Wyjściowy wiek			
20 lat	bd.	bd.	0,52 (0,24; 1,12)
40 lat	bd.	bd.	0,67 (0,50; 0,90)
60 lat	bd.	bd.	0,87 (0,58; 1,32)
Wyjściowy wynik EDSS			
3	bd.	bd.	0,68 (0,41; 1,13)

Oceniana podgrupa	SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI) [^] , p
4	bd.	bd.	0,70 (0,50; 0,99)
5	bd.	bd.	0,73 (0,59; 0,91)
6	bd.	bd.	0,76 (0,59; 0,98)
Czas trwania choroby od momentu stwierdzenia pierwszych objawów			
10 lat	bd.	bd.	0,71 (0,55; 0,93)
20 lat	bd.	bd.	0,78 (0,61; 1,00)
30 lat	bd.	bd.	0,85 (0,54; 1,34)

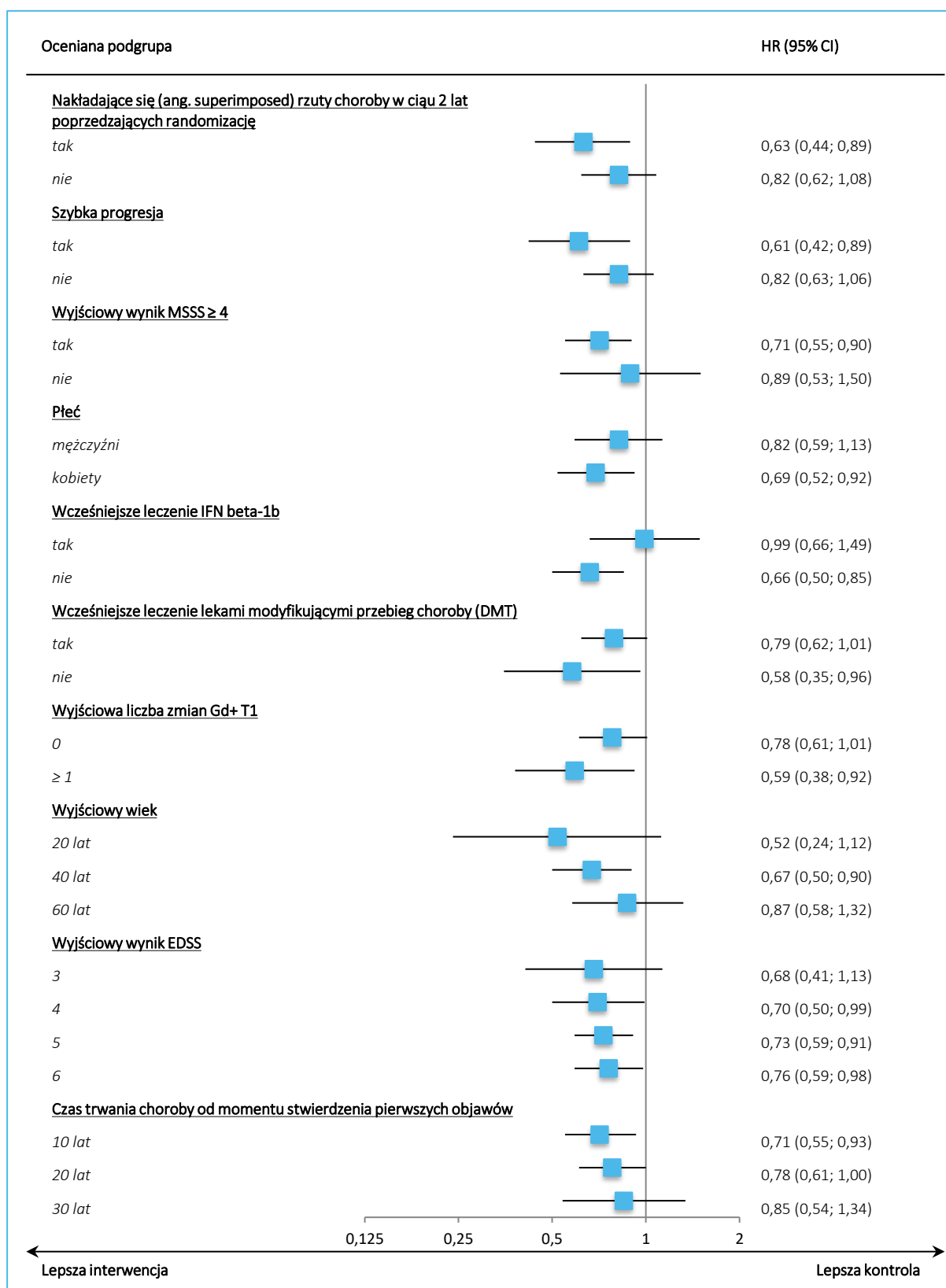
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przedziały ufności odczytano z wykresu;

^{^^} szybka progresja choroby została zdefiniowana jako zwiększenie wyniku EDSS o przynajmniej 1,5 punktu w ciągu 2 lat przed randomizacją.

Podobnie jak w przypadku oceny CDP-3 w predefiniowanych podgrupach, w ocenie CDP-6 obserwowany podobne zależności, wskazujące na spójne wyniki w zakresie kierunku wpływu oraz wartości liczbowych efektu, a brak osiągnięcia znamienności statystycznej niektórych wyników wiązał się z mniejszą liczebnością obserwowanej populacji i utratą mocy statystycznej.

Wykres 4. Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-6), siponimod vs placebo, analiza w predefiniowanych podgrupach, badanie EXPAND.



Dodatkową ocenę w podgrupach przedstawiono w doniesieniach konferencyjnych *Cree 2018* oraz *Cree 2018a*. Autorzy tych doniesień przedstawili ocenę CDP-6 w ramach kilku analiz: analizy w podgrupach chorych wyróżnionych względem obecności/braku obecności rzutów choroby w 1 i 2 roku badania, analizy ze stratyfikacją względem pacjentów, którzy nie doświadczyli progresji przed 12, 18 oraz 24 miesiącem (niezależnie od leczenia), oraz analizy czasu do wystąpienia CDP-6 z cenzorowaniem pacjentów w momencie pojawienia się rzutu choroby. Wyniki te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Dodatkowa ocena CDP-6 w podgrupach/analizach, siponimod vs placebo, badanie *EXPAND* (doniesienia *Cree 2018*, *Cree 2018a*).

Oceniana podgrupa/analiza	HR (95% CI), SIP vs PBO
Chorzy bez rzutów w 1 roku przed badaniem	0,75 (0,59; 0,96)
Chorzy bez rzutów w 2 roku przed badaniem	0,82 (0,62; 1,08)
Chorzy z obecnymi rzutami w 1 roku przed badaniem	0,70* (bd.)
Chorzy z obecnymi rzutami w 2 roku przed badaniem	0,63* (bd.)
analiza ze stratyfikacją względem pacjentów, którzy nie doświadczyli progresji przed 12, 18 oraz 24 miesiącem	Zmniejszenie wobec placebo 29%-33%
analiza czasu do wystąpienia CDP-6 z cenzorowaniem pacjentów w momencie pojawienia się rzutu choroby	0,77 (0,62; 0,96)

Odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka CDP-6 po terapii siponimodem, w porównaniu do placebo: HR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,96), co było zbliżoną wartością do tej obserwowanej w całej analizowanej populacji. Również wyniki analizy z cenzorowaniem pacjentów w momencie pojawienia się rzutu choroby wskazywały na istotną korzyść wynikającą z zastosowania siponimodu: HR = 0,77 (95% CI: 0,62; 0,96). Autorzy (doniesienie *Cree 2018a*), zaznaczyli, że zarówno analiza w modelu Coxa, jak i również dodatkowa symulacja na podstawie empirycznego rozkładu (HR = 0,77 [95% CI: 0,63; 0,96]) konsekwentnie wskazywały na większy efekt w przypadku oceny ryzyka wystąpienia CDP-6, niż w przypadku oceny ryzyka wystąpienia CDP-3 (wyniki liczbowe dla analizy CDP-3 nie zostały przedstawione). Autorzy stwierdzili, że działanie siponimodu w zakresie poprawy niepełnosprawności jest niezależne od wpływu tego leku na częstość występowania rzutów choroby.

5.4.3 Średnioroczna częstość rzutów (ARR)

5.4.3.1 Ogólna populacja badania

Informacje odnośnie średniej częstości rzutów choroby przypadającej na pacjenta w okresie roku (ARR, z ang. *annualised relapse rate*) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Średnioroczna częstość rzutów choroby, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie EXPAND.

SIP		PBO		Rate Ratio (95% CI)
N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	
1099	0,07 (0,06; 0,09)	546	0,16 (0,12; 0,21)	0,45 (0,34; 0,59); p < 0,0001

Średnioroczna częstość rzutów choroby była ponad dwukrotnie niższa u chorych leczonych siponimodem, w porównaniu do grupy placebo: 0,07 (95% CI: 0,06; 0,09) vs 0,16 (95% CI: 0,12; 0,21). Stosunek tych częstości wskazywał na 55% zmniejszenie częstości rzutów choroby po wprowadzeniu siponimodu, a obserwowane różnice wobec grupy kontrolnej były znamienne statystycznie: 0,45 (95% CI: 0,34; 0,59), p < 0,0001.

W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) odnotowano istotną, 52% redukcję w ocenie średniorocznej częstości rzutów, która wynosiła w grupie CSG 0,054, a w grupie PSG 0,097 (p < 0,0001).

5.4.3.2 Populacja z aktywną chorobą

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki analizy ARR w podgrupie chorych z aktywną chorobą, uzyskane z doniesienia *Gold 2019* (plakat).

Tabela 26. Średnioroczna częstość rzutów choroby, siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie EXPAND (doniesienie konferencyjne *Gold 2019*).

SIP		PBO		Rate Ratio (95% CI)
n/N^ (%)	Średnia (95% CI)	n/N^ (%)	Średnia (95% CI)	
81/516 (15,7%)	bd.	63/263 (23,9%)	bd.	0,54 (0,39; 0,77), p = 0,0005

^ N – liczba pacjentów uwzględnionych w analizie, n – liczba pacjentów bez brakujących danych (wynik wyjściowy i wynik poza wyjściowym)

Podobnie jak w całej populacji badania, zastosowanie siponimodu skutkowało istotnym zmniejszeniem wobec placebo średniorocznej częstości rzutów choroby (zmniejszenie o 46%, w porównaniu do zmniejszenia 55% w całej badanej populacji): RR = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,77), p = 0,0005.

5.4.4 Czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby

Autorzy badania EXPAND rozpatrywali również jako jeden z punktów końcowych czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby – dane odnośnie tego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie EXPAND.

SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI), p
113/1061 (11%)	100/528 (19%)	0,54 (0,41; 0,70), p < 0,0001

Ogółem, rzutu choroby doświadczyło 11% chorych z grupy interwencji, oraz 19% chorych z grupy kontrolnej. Siponimod zmniejszał ryzyko pojawienia się rzutu choroby o 46% w porównaniu do placebo, a różnice te były istotne statystycznie: HR = 0,54 (95% CI: 0,41; 0,70), p < 0,0001.

5.4.5 Czas do 3-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia o co najmniej 20% w teście szybkości chodu (T25FW)

5.4.5.1 Ogólna populacja badania i analiza *post-hoc*

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące oceny czasu do pogorszenia (o przynajmniej 20% - różnica istotna klinicznie) wyniku testu T25FW, oceniającego sprawność motoryczną pacjenta. Wyniki przedstawiono zarówno w populacji ogólnej badania, jak również w podgrupie pacjentów z wyjściowym wynikiem oceny EDSS wynoszącym $\leq 5,5$ punktów (analiza *post-hoc*).

Tabela 28. Czas do pogorszenia wyniku testu T25FW o przynajmniej 20%, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie EXPAND.

Oceniana populacja	SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI), p
Populacja ogółem	432/1087 (40%)	225/543 (41%)	0,94 (0,80; 1,10), p = 0,44
Chorzy z wyjściowym EDSS $\leq 5,5$	145/478 (30,3%*)	91/250 (36,4%*)	0,85 (0,65; 1,17)^^, p = 0,1265^

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wartość p dla testu log-rank, w modelu regresji Cox'a wartość p wynosiła p = 0,2449;

^^ przedział ufności odczytano z wykresu zamieszczonego w załączniku do publikacji *Kappos 2018*.

Zarówno w populacji ogólnej, jak również w podgrupie chorych z wyjściowym EDSS $\leq 5,5$, odsetek chorych z opisywanym pogorszeniem wyniku testu T25FW był nieco niższy wśród pacjentów leczonych siponimodem, niż wśród chorych otrzymujących placebo, odpowiednio 40% vs 41% oraz 30% vs 63%. W żadnej z analizowanych grup nie wykazano jednak istotnych różnic pomiędzy siponimodem a placebo: HR = 0,94 (95% CI: 0,80; 1,10), p = 0,44 dla oceny w populacji ogólnej, oraz HR = 0,85 (95% CI: 0,65; 1,17), p = 0,1265 w podgrupie chorych z wyjściowym EDSS $\leq 5,5$.

5.4.5.2 Populacja z aktywną chorobą

Analizę w podgrupie chorych z aktywną chorobą przeprowadzono w ramach doniesienia konferencyjnego *Gold 2019* – jej wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Czas do pogorszenia wyniku testu T25FW o przynajmniej 20%, siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie *EXPAND* (doniesienie konferencyjne *Gold 2019*).

SIP, n/N [^] (%)	PBO, n/N [^] (%)	HR (95% CI)
215/515 (41,7%)	120/263 (45,6%)	0,86 (0,68; 1,08), p = 0,1879

[^] N – liczba pacjentów uwzględnionych w analizie, n – liczba pacjentów bez brakujących danych (wynik wyjściowy i wynik poza wyjściowym)

Podobnie jak w analizie wykonanej w całej populacji badania, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą siponimodu a placebo w ocenie sprawności motorycznej pacjenta (chodu) – hazard względny pogorszenia wyniku testu T25FW o przynajmniej 20% wyniósł 0,86 (95% CI: 0,68; 1,08) i nie był znamieny statystycznie (p = 0,1879).

5.4.6 Ocena chodu w skali MSWS-12

W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie zmiany wyniku skali MSWS-12 (z ang. *Multiple Sclerosis Walking Scale*), oceniającej sprawność ruchową (ocenę chodu pacjenta) w 12 oraz 24 miesiącu, oraz średniej zmiany w trakcie wszystkich wizyt (do 30. miesiąca). Wyższy wynik (dodatnia zmiana) oznacza pogorszenie chodu pacjenta.

Tabela 30. Zmiana od wartości wyjściowej wyniku MSWS-12, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie *EXPAND*.

	SIP		PBO		MD (95% CI), p
	N	Średnia zmiana (95% CI) [punkty]	N	Średnia zmiana (95% CI) [punkty]	
W 12 miesiącu	917 [^]	1,53 (0,20; 2,86)	448 [^]	3,36 (1,58; 5,14)	-1,83 (-3,85; 0,19), p = 0,076
W 24 miesiącu	401 [^]	4,16 (2,49; 5,82)	194 [^]	5,38 (3,09; 7,67)	-1,23 (-3,89; 1,44), p = 0,37
Średnia ze wszystkich wizyt (do 30. miesiąca)	1022 ^{^^}	2,69 (1,46; 3,92)	516 ^{^^}	4,46 (2,82; 6,10)	-1,77 (-3,59; 0,05), p = 0,057

[^] przedstawione liczby dotyczą pacjentów z dostępnym wynikiem wyjściowym, oraz wynikiem oceny w danym punkcie czasowym;

^{^^} liczba pacjentów z danymi dostępnymi dla analizy (wykluczono chorych z brakującymi danymi odnośnie charakterystyk wykorzystywanych jako zmienne towarzyszące).

Zarówno w poszczególnych punktach czasowych oceny, jak i w uśrednionej ocenie ze wszystkich wizyt obserwowano liczbowo mniejsze pogorszenie sprawności ruchowej pacjentów podczas terapii siponimodem, wyrażone zmianą wyniku skali MSWS-12 – jednak obserwowane różnice wobec grupy placebo

nie były istotne. W ocenie przeprowadzonej po roku od rozpoczęcia leczenia różnica w zmianie wyniku MSWS-12 wobec grupy placebo wyniosła -1,83 (95% CI: -3,85; 0,19), $p = 0,076$, natomiast po 2 latach -1,23 (95% CI: -3,89; 1,44), $p = 0,37$. Ogółem, średnia różnica w zmianie wyniku oceny MSWS-12 w trakcie wszystkich wizyt (ocena do 30 miesięcy) pomiędzy grupą otrzymującą siponimod oraz grupą otrzymującą placebo wyniosła -1,77 (95% CI: -3,59; 0,05), $p = 0,057$.

5.4.7 Zmiana objętości ognisk chorobowych w obrazie T2

5.4.7.1 Ogólna populacja badania

Autorzy badania *EXPAND* przedstawili informacje odnośnie objętości ognisk chorobowych w obrazie MRI T2. Przedstawiono wyniki oceny zmiany objętości od wartości wyjściowej w 12 i 24 miesiącu, oraz średnią zmianę od wartości wyjściowej w okresie między 12 a 24 miesiącem. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zmiana od wartości wyjściowej objętości ognisk chorobowych w obrazie T2, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie *EXPAND*.

Ocena	SIP		PBO		MD (95% CI), p
	N	Średnia zmiana (95% CI) [mm ³]	N	Średnia zmiana (95% CI) [mm ³]	
W 12 miesiącu	997 [^]	204,9 (72,6; 337,3)	497 [^]	818,0 (646,8; 989,3)	-613,1 (-800,2;-426,0), p < 0,0001
W 24 miesiącu	614 [^]	162,9 (17,9; 307,9)	299 [^]	940,4 (749,7; 1131,1)	-777,5 (-990,6;-564,4), p < 0,0001
W miesiącach 12-24	995 ^{^^}	183,9 (53,8; 314,0)	495 ^{^^}	879,2 (711,6; 1046,8)	-695,3 (-877,3;-513,3) p < 0,0001

[^] przedstawione liczby dotyczą pacjentów z dostępnym wynikiem wyjściowym, oraz wynikiem oceny w danym punkcie czasowym;

^{^^} liczba pacjentów z danymi dostępnymi dla analizy (wykluczono chorych z brakującymi danymi odnośnie charakterystyk wykorzystywanych jako zmienne towarzyszące).

W ciągu roku do rozpoczęcia leczenia, przyrost objętości zmian chorobowych w obrazie T2 był dużo niższy u chorych leczonych siponimodem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: 204,9 (95% CI: 72,6; 337,3) mm³ vs 818,0 (95% CI: 646,8; 989,3) mm³, a obserwowana różnica była statystycznie: MD = -613,1 (95% CI: -800,2; -426,0), $p < 0,0001$. Różnica ta pogłębiła się w kolejnych miesiącach leczenia – po dwóch latach wyniosła -777,5 (95% CI: -990,6; -564,4) mm³ i była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Ogółem, średnia zmiana od wartości wyjściowej objętości zmiany chorobowej w obrazie T2 pomiędzy 12 a 24 miesiącem wyniosła 183,9 mm³ w grupie siponimodu oraz 879,2 mm³ w grupie placebo, co stanowiło istotną statystycznie różnicę: MD = -695,3 (95% CI: -877,3; -513,3), $p < 0,0001$.

5.4.7.2 Populacja z aktywną chorobą

Informacje odnośnie zmiany od wartości wyjściowej objętości ognisk chorobowych w obrazie T2 w danym okresie obserwacji odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Gold 2019* (plakat) – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zmiana od wartości wyjściowej objętości ognisk chorobowych w obrazie T2, siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie *EXPAND* (doniesienie konferencyjne *Gold 2019*).

Ocena	SIP		PBO		MD (95% CI), p
	N [^]	Średnia zmiana [mm ³]	N [^]	Średnia zmiana [mm ³]	
W miesiącach 0-12	473	93,5	244	1117,2	-1023,7* (bd.), p < 0,0001
W miesiącach 0-24	473	13,3	244	1316,3	-1303,0* (bd.), p < 0,0001
W miesiącach 12-24	bd.	bd.	bd.	bd.	-1161,5, p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przedstawione liczby dotyczą pacjentów z dostępnym wynikiem wyjściowym, oraz wynikiem oceny w danym punkcie czasowym.

Zwiększenie objętości ognisk chorobowych w obrazie T2, w podgrupie chorych z aktywną chorobą było niższe u chorych otrzymujących siponimod, w porównaniu do tych otrzymujących placebo w każdym z rozpatrywanych okresów. Różnica pomiędzy grupami w każdej z analiz przekraczała 1000 mm³ i była znamienna statystycznie – w szczególności, różnica odnotowana w miesiącach 12-24 pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła MD = -1161,5 mm³, p < 0,0001, była więc większa niż analogiczna różnica odnotowana dla całej populacji (MD = -695,3).

5.4.8 Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2

5.4.8.1 Ogólna populacja badania

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o średniej liczbie nowych lub powiększających się zmian chorobowych w obrazie T2, obliczonej na podstawie danych ze wszystkich wizyt kontrolnych.

Tabela 33. Średnia liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie *EXPAND*.

N	SIP		PBO		Rate Ratio (95% CI)
	N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	
1099	0,70 (0,58; 0,84)	546	3,60 (3,03; 4,29)	0,19 (0,16; 0,24); p < 0,0001	

W grupie pacjentów otrzymujących siponimod, średnia liczba nowych lub powiększających się zmian chorobowych w obrazie T2 była mniejsza niż w grupie otrzymującej placebo: 0,70 (95% CI: 0,58; 0,84) vs 3,60 (95% CI: 3,03; 4,29). Wskazywało to na zmniejszenie o około 80% średniej częstości pojawiania się nowych (lub powiększenia istniejących) zmian w obrazie T2 podczas terapii siponimodem, w porównaniu do placebo: 0,19 (95% CI: 0,16; 0,24) i wynik ten był znamieny statystycznie ($p < 0,0001$).

Autorzy badania *EXPAND* podali również informacje o odsetku pacjentów bez nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Odsetek pacjentów bez nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie *EXPAND*.

SIP n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
584/1026 (56,9%)	190/510 (37,3%)	1,53 (1,35; 1,73) $p < 0,0001$	0,20 (0,14; 0,25) NNT = 6 (5; 7) $p < 0,0001$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odnotowano większy odsetek pacjentów bez nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 wśród chorych otrzymujących siponimod, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: 56,9% vs 37,3% - obserwowane różnice były istotne statystycznie: RB = 1,53 (95% CI: 1,35; 1,73), $p < 0,0001$. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 6 (95%CI: 5; 7), co oznacza że lecząc 6 chorych siponimodem zamiast podawać im placebo, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek pacjenta bez nowych zmian w obrazie T2, lub bez powiększenia istniejących zmian.

5.4.8.2 Populacja z aktywną chorobą

W doniesieniu konferencyjnym *Gold 2019* (plakat) odnaleziono informacje dotyczące analizy średniej liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 w podgrupie chorych z aktywną chorobą – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Średnia liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2, siponimod vs placebo, badanie *EXPAND*.

SIP		PBO		Rate Ratio (95% CI)
N	Średnia	N	Średnia	
474	1,1	244	5,8	0,197 (0,15; 0,26), $p < 0,0001$

Średnia liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 była istotnie mniejsza wśród chorych otrzymujących siponimod (1,1) w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (5,8): RR = 0,197 (95%

CI: 0,15; 0,26), $p < 0,0001$. Wynik ten był zbliżony do wyniku obserwowanego w całej analizowanej populacji (RR = 0,19).

5.4.9 Liczba nowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1-zależnym (T1 Gd+)

5.4.9.1 Ogólna populacja badania

Autorzy przedstawili informacje odnośnie średniej liczby nowych zmian ulegających wzmocnieniu w obrazie MRI po podaniu kontrastu gadolinowego (zmiany T1 Gd+), obliczonej na podstawie liczby zdarzeń odnotowanych wśród pacjentów biorących udział w badaniu odnotowanych do 24 miesiąca obserwacji włącznie. Uzyskane informacje podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Średnia liczba nowych zmian T1 Gd+ w okresie 24 miesięcy, siponimod vs placebo, badanie EXPAND.

SIP		PBO		Rate Ratio (95% CI)
N	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	
996	0,08 (0,07; 0,10)	496	0,60 (0,47; 0,76)	0,14 (0,10; 0,19), $p < 0,0001$

Średnia częstość występowania nowych zmian T1 Gd+ w okresie do 24 miesięcy wyniosła 0,08 (95% CI: 0,07; 0,10) i była dużo mniejsza od tej obserwowanej w grupie kontrolnej, która wyniosła 0,60 (95% CI: 0,47; 0,76). Terapia siponimodem zmniejszyła więc o około 86% częstość pojawiania się nowych zmian T1 Gd+ w porównaniu do placebo, a obserwowane różnice były znamienne statystycznie: 0,14 (95% CI: 0,10; 0,19), $p < 0,0001$.

Autorzy badania przedstawili również odsetek pacjentów bez nowych zmian T1 Gd+ w okresie 24 miesięcy – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Odsetek pacjentów bez nowych zmian T1 Gd+ w okresie 24 miesięcy, siponimod vs placebo, badanie EXPAND.

SIP n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
917/1026 (89,4%)	341/510 (66,9%)	1,34 (1,25; 1,43) $p < 0,0001$	0,23 (0,18; 0,27) NNT = 5 (4; 6) $p < 0,0001$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek pacjentów bez nowych zmian w obrazie T1 Gd+ był wyższy wśród chorych otrzymujących siponimod, niż u chorych otrzymujących placebo: 89,4% vs 66,9%. Korzyść względna obliczona dla porównania obu tych grup wskazywała na zwiększenie o 34% prawdopodobieństwa pozostania wolnym od nowych zmian T1 Gd+ po zastosowaniu siponimodu: RB = 1,34 (95% CI: 1,25; 1,43), $p < 0,0001$. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CI: 4; 6), więc lecząc 5 chorych siponimodem zyskamy jeden dodatkowy przypadek pacjenta bez nowych zmian T1 Gd+.

5.4.9.2 Populacja z aktywną chorobą

Dane odnośnie średniej liczby zmian T1 Gd+ w podgrupie chorych z aktywną chorobą przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Gold 2019* (plakat) i zostały one podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 38. Średnia liczba nowych zmian T1 Gd+ w okresie 24 miesięcy, siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie *EXPAND* (doniesienie konferencyjne *Gold 2019*).

SIP		PBO		Rate Ratio (95% CI)
N	Średnia	N	Średnia	
474	0,2	244	1,1	0,15 (0,10; 0,22), $p < 0,0001$

Wynik oceny średniej liczby nowych zmian T1 Gd+ w podgrupie chorych z aktywną chorobą w porównaniu siponimodu oraz placebo wskazywał na istotne zmniejszenie takich zmian po zastosowaniu siponimodu: RR = 0,15 (95% CI: 0,10; 0,22), $p < 0,0001$. Wynik ten był zbliżony do wyniku obserwowanego w całej analizowanej populacji (RR = 0,14)

5.4.10 Zmiana objętości mózgu

5.4.10.1 Ogólna populacja badania

W tabeli poniżej zamieszczono informacje o zmianie objętości mózgu po 12 i 24 miesiącach, a także dane odnośnie średniej zmiany objętości mózgu wyznaczonej na podstawie danych z wszystkich wizyt (do 30. miesiąca).

Tabela 39. Procentowa zmiana objętości mózgu w stosunku do wartości wyjściowej, siponimod vs placebo, badanie *EXPAND*.

	SIP		PBO		MD (95% CI), p
	N	Średnia zmiana (95% CI) [%]	N	Średnia zmiana (95% CI) [%]	
W 12 miesiącu	903 [^]	-0,28% (-0,34%; -0,23%)	439 [^]	-0,46% (-0,52%; -0,39%)	0,18 (0,10; 0,25), $p < 0,0001$

	SIP		PBO		MD (95% CI), p
	N	Średnia zmiana (95% CI) [%]	N	Średnia zmiana (95% CI) [%]	
W 24 miesiącu	470 [^]	-0,71% (-0,78%; -0,64%)	239 [^]	-0,84% (-0,93%; -0,75%)	0,13 (0,02; 0,24), p = 0,020
Średnia ze wszystkich wizyt (do 30. miesiąca)	894 ^{^^}	-0,50% (-0,55%; -0,44%)	436 ^{^^}	-0,65% (-0,72%; -0,58%)	0,15 (0,07; 0,23), p = 0,0002

[^] przedstawione liczby dotyczą pacjentów z dostępnym wynikiem wyjściowym, oraz wynikiem oceny w danym punkcie czasowym;

^{^^} liczba pacjentów z danymi dostępnymi dla analizy (wykluczono chorych z brakującymi danymi odnośnie charakterystyk wykorzystywanych jako zmienne towarzyszące).

W okresie obserwacji 12 miesięcy obserwowano mniejszy spadek objętości mózgu u pacjentów otrzymujących siponimod, niż u chorych otrzymujących placebo: -0,28% (95% CI: -0,34%; -0,23%) vs -0,46% (95% CI: -0,52%; -0,39%) – różnice te były znamienne statystycznie, MD = 0,18 (95% CI: 0,10; 0,25) punktów procentowych, $p < 0,001$. W ciągu następnego roku obserwowano dalsze zmniejszenie objętości mózgu, ale wciąż było ono mniejsze u chorych otrzymujących siponimod, niż u chorych otrzymujących placebo: -0,71% (95% CI: -0,78%; -0,64%) vs -0,84% (95% CI: -0,93%; -0,75%), a różnice wskazywały na istotny, korzystny efekt siponimodu: 0,13 (95% CI: 0,02; 0,24) punktów procentowych, $p = 0,020$.

W całym okresie obserwacji (ocena do 30. miesiąca) średnia utrata objętości mózgu wyniosła 0,50% u chorych otrzymujących siponimod, i była mniejsza niż ta obserwowana w grupie placebo, która wyniosła 0,65%. Różnice między grupami były istotne, wskazując na istotnie mniejszą utratę objętości mózgu u chorych otrzymujących siponimod: 0,15 (95% CI: 0,07; 0,23), $p = 0,0002$.

Odnaleziono również dodatkowe doniesienie konferencyjne (Arnold 2019), w którym przedstawiono informacje dotyczące zmniejszenia objętości istoty szarej mózgu (ang. *grey matter volume loss*) oraz objętości wzgórza (ang. *thalamic volume*). Zmniejszenie objętości tych struktur ma związek z upośledzeniem funkcji poznawczych oraz upośledzeniem funkcji ruchowych. Autorzy przedstawili wyniki zarówno dla całej ocenianej populacji (chorzy poddani randomizacji którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku, ang. *full analysis set*, FAS, $n = 1315$ dla analizy zmian objętości istoty szarej oraz $n = 1329$ dla analizy zmian objętości wzgórza), oraz dla populacji *per protocol* (PPS, populacja z wykluczeniem chorych zmieniających leczenie oraz chorych z dużymi odstępstwami od protokołu badania, $n = 1029$ dla analizy objętości istoty szarej oraz $n = 1038$ dla analizy objętości wzgórza). Analiza dotyczyła połączonych wyników osób otrzymujących skany MRI wysokiej rozdzielczości, oraz osób otrzymujących skany MRI w standardowej rozdzielczości.

Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

Tabela 40. Procentowa zmiana objętości istoty szarej oraz wzgórza w stosunku do wartości wyjściowej, siponimod vs placebo, badanie EXPAND (doniesienie Arnold 2019).

Oceniany parametr	SIP		PBO		% zmniejszenie SIP VS PBO, p
	N	Średnia zmiana [%]	N	Średnia zmiana [%]	
Zmiana po 12 miesiącach					
Zmiany objętości istoty szarej mózgu (FAS, n = 1315)	886	-0,07%	429	-0,59%	88%; p < 0,0001
Zmiany objętości istoty szarej mózgu (PPS, n = 1029)	692	0,01%	337	-0,60%	102%; p < 0,0001
Zmiany objętości wzgórza (FAS, n = 1329)	892	-0,54%	437	-1,01%	47%; p < 0,0001
Zmiany objętości wzgórza (PPS, n = 1038)	696	-0,47%	342	-0,94%	50%; p < 0,0001
Zmiany objętości mózgu ogółem (FAS, n = 1333)	896	-0,27%	437	-0,45%	40%; p < 0,0001
Zmiany objętości mózgu ogółem (PPS, n = 1036)	695	-0,23%	341	-0,45%	49%; p < 0,0001
Zmiana po 24 miesiącach					
Zmiany objętości istoty szarej mózgu (FAS, n = 1315)	886	-0,51%	429	-0,90%	43%; p < 0,0001
Zmiany objętości istoty szarej mózgu (PPS, n = 1029)	692	-0,39%	337	-1,04%	63%; p < 0,0001
Zmiany objętości wzgórza (FAS, n = 1329)	892	-1,20%	437	-1,74%	31%; p = 0,0001
Zmiany objętości wzgórza (PPS, n = 1038)	696	-1,02%	342	-1,77%	42%; p < 0,0001
Zmiany objętości mózgu ogółem (FAS, n = 1333)	896	-0,69%	437	-0,83%	17%, p = 0,0562
Zmiany objętości mózgu ogółem (PPS, n = 1036)	695	-0,62%	341	-0,90%	31%; p < 0,0001

PPS – analiza z wykluczeniem chorych zmieniających terapię i chorych z dużymi odstępstwami od protokołu, FAS – analiza w populacji poddanej randomizacji otrzymującej przynajmniej 1 dawkę leku.

Zarówno po 12, jak i po 24 miesiącach, siponimod zmniejszał ubytek objętości istoty szarej mózgu oraz wzgórza, i zarówno w analizie w całej populacji (FAS), jak również w populacji *per protocol* (PPS) obserwowane różnice wobec grupy placebo były znamienne statystycznie. Autorzy doniesienia dodatkowo przedstawili również analizę dla zmian objętości mózgu ogółem (z uwagi na fakt, że była ona wykonana w nieco innej populacji chorych, wyniki nieznacznie różniły się w stosunku do tych przedstawionych w głównej publikacji) – wyniki tej analizy były bardzo podobne do wyników analizy przedstawionej w głównej publikacji i prowadziły do takiego samego wniosku, z wyjątkiem wyniku po 24 miesiącach (analiza FAS), który nie był znamienny statystycznie.

W doniesieniu *Fox 2020* przedstawiono z kolei analizę zmniejszania objętości istoty szarej mózgu oraz wzgórza w wybranych podgrupach wyodrębnionych ze względu na: wiek (≤ 45 lat vs > 45 lat), czas trwania choroby (≤ 15 lat vs > 15 lat), wynik EDSS ($< 6,0$ vs $\geq 6,0$ punktów), ocenę SDMT (≤ 43 vs > 43 punkty) oraz aktywność choroby przed rozpoczęciem leczenia (aktywna vs nieaktywna). W ramach tej analizy *post-hoc* w populacji *per-protocol* badania (N = 1560) wykazano, że w grupie placebo procentowa zmiana objętości istoty szarej od wartości początkowej do 24 miesiąca była podobna we wszystkich podgrupach (zakres od -1,17% do -0,94%). Z kolei dla oceny wzgórza zakresy tych zmian różniły się między podgrupami (od -3,56% do -1,31%) i najbardziej wyraźny był dla chorych z aktywnymi zmianami ulegającymi wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego (*with gadolinium-lesion activity*; -3,56%), z aktywną chorobą (-2,15%), w wieku ≤ 45 lat (-2,12%), czasem trwania choroby ≤ 15 lat (-2,09%) oraz wynikiem oceny SDMT ≤ 43 punkty. We wszystkich analizowanych podgrupach siponimod zmniejszał atrofię korowej istoty szarej o 48-116% w porównaniu do placebo ($p < 0,0001$ zarówno po 12, jak i 24 miesiącach, wyjątek stanowi podgrupa chorych z aktywnymi zmianami ulegającymi wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego, gdzie p wyniosło 0,0089 po 24 miesiącach). Podobnie było w przypadku oceny atrofii wzgórzowej, którą siponimod zmniejszał o 30-68% w porównaniu do placebo ($p < 0,05$ po 12 i 24 miesiącach, wyjątek stanowi podgrupa pacjentów z czasem trwania choroby < 15 lat, gdzie p wyniosło 0,1029 po 12 miesiącach).

Ponadto, autorzy doniesienia *Arnold 2019* przedstawili również wyniki analiz w podziale na podgrupy wyróżnione względem rodzaju zastosowanego skanu MRI – podgrupę chorych ze skanami o wysokiej rozdzielczości (HR-MRI) oraz podgrupę ze skanami o standardowej rozdzielczości (SD-MRI). Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów z tych podgrup podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, u których wykonano obrazowanie MRI o wysokiej rozdzielczości vs obrazowanie MRI o standardowej rozdzielczości vs zestawienie zbiorcze danych (populacja mITT), badanie *EXPAND* (doniesienie *Arnold 2019*).

Charakterystyka wyjściowa	Obrazowanie MRI o wysokiej rozdzielczości, N = 583	Obrazowanie MRI standardowej rozdzielczości, N = 1062	Zbiorcze zestawienie danych z obrazowania MRI, N = 1645
Płeć, n (%)			
Kobiety	232* (39,8%)	426* (40,1%)	658* (40,0%)
Mężczyźni	351* (60,2%)	636* (59,9%)	987* (60,0%)
Wiek [lata]			
Średnia (SD)	47,7 (8,2)	48,2 (7,7)	48,0 (7,9)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów stwardnienia rozsianego [lata]			
Średnia (SD)	16,8 (8,2)	16,8 (8,4)	16,8 (8,3)

Charakterystyka wyjściowa	Obrazowanie MRI o wysokiej rozdzielczości, N = 583	Obrazowanie MRI standardowej rozdzielczości, N = 1062	Zbiorcze zestawienie danych z obrazowania MRI, N = 1645
Czas od zdiagnozowania postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego [lata]			
Średnia (SD)	4,2 (3,9)	3,5 (3,3)	3,8 (3,5)
Mediana	2,8	2,5	2,6
Liczba rzutów choroby w ciągu 2 lat przed skryningiem			
Średnia (SD)	0,6 (1,1)	0,7 (1,3)	0,7 (1,2)
Ocena stanu klinicznego w skali EDSS			
Średnia (SD)	5,5 (1,0)	5,4 (1,1)	5,4 (1,1)
Mediana	6,0	6,0	6,0
Ocena SDMT [punkty]			
Średnia (SD)	37,0 (14,0)	39,7 (13,6)	39,1 (13,8)
Znormalizowana objętość mózgu [cm³]			
Średnia (SD)	1404,5 (91,3)	1432,9 (82,5)	1422,8 (86,8)
Pacjenci z obecnymi zmianami ulegającymi wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1			
Liczba pacjentów (%)	135 (23,9%)	215 (20,9%)	350 (22,0%)
Liczba zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1			
Średnia (SD)	1,0 (3,6)	0,8 (3,5)	0,9 (3,6)
Objętość całkowita zmian chorobowych w T2 [cm³]			
Średnia (SD)	16,2 (16,2)	14,8 (15,9)	15,3 (16,0)

* - obliczono na podstawie dostępnych danych

Ogółem, charakterystyki pacjentów były zbliżone w wyróżnionych podgrupach, oraz z w całej analizowanej populacji.

Wyniki dla tych podgrup (dla analiz *per protocol*) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Procentowa zmiana objętości istoty szarej oraz wzgórza w stosunku do wartości wyjściowej, siponimod vs placebo, podgrupy wyróżnione względem rozdzielczości skanu MRI (populacja PPS), badanie EXPAND (doniesienie Arnold 2019).

Oceniany parametr	SIP	PBO	% zmniejszenie SIP VS PBO, p
	Średnia zmiana [%]	Średnia zmiana [%]	
Zmiana po 12 miesiącach			
Zmiany objętości istoty szarej mózgu, podgrupa HR-MRI (n = 321)	0,12%	-0,58%	121%, p < 0,0001
Zmiany objętości istoty szarej mózgu, podgrupa SR-MRI (n = 708)	-0,04%	-0,62%	94%, p < 0,0001
Zmiany objętości wzgórza, podgrupa HR-MRI (n = 325)	-0,57%	-0,97	41%, p = 0,0736

Oceniany parametr	SIP	PBO	% zmniejszenie SIP VS PBO, p
	Średnia zmiana [%]	Średnia zmiana [%]	
Zmiany objętości wzgórza, podgrupa SR-MRI (n = 713)	-0,42	-0,92	54%, p < 0,0001
Zmiana po 24 miesiącach			
Zmiany objętości istoty szarej mózgu, podgrupa HR-MRI (n = 321)	-0,32%	-0,77%	58%, p = 0,0145
Zmiany objętości istoty szarej mózgu, podgrupa SR-MRI (n = 708)	-0,42%	-1,12%	63%, p < 0,0001
Zmiany objętości wzgórza, podgrupa HR-MRI (n = 325)	-1,03%	-1,70%	39%, p = 0,1228
Zmiany objętości wzgórza, podgrupa SR-MRI (n = 713)	-1,01%	-1,79%	44%, p = 0,0002

HR-MRI – podgrupa ze skanami MRI w wysokiej rozdzielczości, SR-MRI – podgrupa ze skanami MRI w standardowej rozdzielczości.

W większości analiz wynik wskazywał istotnie na korzyść siponimodu, a więc podobnie jak w całej analizowanej populacji – wyjątek stanowiła ocena zmian objętości wzgórza w podgrupie ze skanem o wysokiej rozdzielczości, która nie była istotna zarówno po 12, jak i po 24 miesiącach.

5.4.10.2 Populacja z aktywną chorobą

Analizę procentowej zmiany objętości mózgu u chorych z aktywną chorobą przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Gold 2019* (plakat). Uzyskane informacje podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Procentowa zmiana objętości mózgu w stosunku do wartości wyjściowej, siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie *EXPAND* (doniesienie konferencyjne *Gold 2019*).

Ocena	SIP		PBO		MD, p
	N [^]	Średnia zmiana [%]	N [^]	Średnia zmiana [%]	
W miesiącach 0-12	431	-0,39	222	-0,56	0,17*, p = 0,002
W miesiącach 0-24	431	-0,86	222	-0,97	0,11*, p = 0,1657
W miesiącach 12-24	bd.	bd.	bd.	bd.	0,128, p = 0,1153

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przedstawione liczby dotyczą pacjentów z dostępnym wynikiem wyjściowym, oraz wynikiem oceny w danym punkcie czasowym.

Procentowe zmniejszenie objętości mózgu było niższe u chorych otrzymujących siponimod w porównaniu do placebo w każdym z obserwowanych okresów, ale istotne różnice pomiędzy grupami zaobserwowano jedynie dla zmian w okresie pierwszych 12 miesięcy: MD = 0,17, p = 0,002 – wyniki analizy różniły się więc wobec analizy w całej populacji badania, gdzie w każdym z ocenianych punktów czasowych odnotowano istotne różnice między analizowanymi grupami.

5.4.11 Ocena współczynnika transferu magnetyzacji (MTR)

W doniesieniu *Arnold 2020* przedstawiono ocenę wpływu siponimodu na wartość współczynnika transferu magnetyzacji (MTR, z ang. *magnetization transfer ratio*; w badaniu przeprowadzono jego normalizację). Współczynnik ten jest stosowany do szacowania zawartości mieliny w mózgu. Prospektywna analiza eksploracyjna objęła 633 pacjentów (409 z grupy SIP i 224 z grupy PBO). Ocenę MTR wykonano w tkance mózgu o prawidłowym wyglądzie (NABT, z ang. *normal appearing brain tissue*), istocie białej o prawidłowym wyglądzie (NAWM, z ang. *normal appearing white matter*) oraz korowej istocie szarej po 12 i 24 miesiącach. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Bezwzględne zmiany w medianie MTR względem wartości wyjściowych, siponimod vs placebo, badanie *EXPAND* (doniesienie *Arnold 2020*).

Badany obszar	SIP, Zmiana	PBO, Zmiana	Procentowa różnica zmian względem wartości wyjściowej, p
Po 12 miesiącach			
NABT	-0,016	-0,024	-38%, p = 0,32
NAWM	0,002	-0,019	-105%, p = 0,021
Korowa istota szara	-0,019	-0,026	-27%, p = 0,42
Po 24 miesiącach			
NABT	-0,022	-0,056	-61%, p = 0,019
NAWM	-0,001	-0,045	-98%, p = 0,0018
Korowa istota szara	-0,025	-0,056	-55%, p = 0,047

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ocena MTR dowodzi, że siponimod w porównaniu do placebo powoduje istotny spadek utraty wartości MTR w czasie w analizowanych obszarach. Ponadto poprawia on także wskaźnik odzysku MTR w nowopowstałych zmianach – w grupie SIP wyniósł on -1,321, a w grupie PBO -1,506, a obserwowane różnice były istotne: MD = 0,185 (95% CI: 0,056; 0,314), p = 0,005. Może to być spójne z obserwacjami z badań przedklinicznych, gdzie wykazano, że siponimod wpływa na remielinizację.

5.4.12 Zmiana terapii na siponimod bez zaślepienia

W ramach badania część pacjentów otrzymała możliwość przejścia na leczenie ratunkowe bez zaślepienia (leczenie *open label*), począwszy od 6 miesiąca leczenia, i z opcji tej korzystali zarówno pacjenci z

grupy interwencji, jak i z grupy kontrolnej – liczbę i odsetek chorych, którzy przeszli na leczenie ratunkowe bez zaślepienia, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Ocena ryzyka konieczności zastosowania leczenia ratunkowego, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie EXPAND.

SIP, n/N (%)*	PBO, n/N (%)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
116/1100 (10,5%)	94/546 (17,2%)	0,61 (0,48; 0,79) p = 0,0001	-0,07 (-0,10; -0,03) NNT = 15 (10; 34) p = 0,0003

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, pacjenci z grupy siponimodu istotnie rzadziej zdecydowali się na zniesienie zaślepienia i przejście na leczenie ratunkowe, w porównaniu do grupy placebo: 10,5% vs 17,25. Ryzyko wystąpienia opisywanego zdarzenia było o 39% niższe w grupie siponimodu, w porównaniu do leczenia kontrolnego – RR = 0,61 (95% CI: 0,48; 0,79), NNT = 15 (95% CI: 10; 34), p = 0,0001.

5.4.13 Ocena zaburzeń funkcji poznawczych

5.4.13.1 Populacja ogólna badania i wybrane podgrupy

Informacje odnośnie oceny zaburzeń funkcji poznawczych za pomocą skal SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*), PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*) oraz BVMT-R (*Brief Visuospatial Memory Test-Revised*) – test oceniający pamięć wzrokowo-przestrzenną, w populacji badania EXPAND odnaleziono w trzech doniesieniach konferencyjnych: *Benedict 2018*, *Benedict 2018a* oraz *Benedict 2019*. Ocenę przeprowadzono w 6-miesięcznych odstępach, w różnych okresach obserwacji dopasowanych indywidualnie do pacjenta, a różnice pomiędzy grupami w zmianie od wartości wyjściowej wyniku oceny obliczano przy pomocy modelu uwzględniającego powtarzane pomiary, z dopasowaniem względem leczenia i wyjściowego wyniku. Dodatkowo, przeprowadzono ocenę czasu do wystąpienia zmiany wyniku SDMT o 3 i 4 punkty, utrzymującej się przez przynajmniej 6 miesięcy (różnice między grupami oceniono przy pomocy modelu Cox'a). Zmianę wyniku skali SDMT o przynajmniej 4 punkty uznawano za istotną klinicznie.

Informacje o zmianach od wartości wyjściowych wyniku skali SDMT oraz PASAT podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Zmiana od wartości wyjściowej wyniku skal SDMT oraz PASAT po 24 miesiącach, siponimod vs placebo, badanie EXPAND (doniesienia *Benedict 2018*, *Benedict 2018a*).

Oceniany parametr	SIP		PBO		MD, p
	N	średnia (SE)	N	średnia (SE)	
Populacja badania ogółem					
SDMT	1099	bd. [^]	546	bd. [^]	2,48, p = 0,0004
Podgrupa z nakładającymi się rzutami choroby w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania					
SDMT	388	0,926 (0,6584)	202	-1,647 (0,8527)	2,57, p = 0,0151
PASAT	388	3,20 (0,653)	202	0,78 (0,878)	2,42, p = 0,0275
Podgrupa bez nakładających się rzutów choroby w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania					
SDMT	388	1,703 (0,5268)	202	-0,740 (0,8188)	2,442, p = 0,0099
PASAT	388	2,83 (0,514)	202	3,56 (0,773)	-0,74, p = 0,4281

[^] nie przedstawiono zmiany od wartości wyjściowej w poszczególnych grupach dla oceny w całej badanej populacji, niemniej jednak w doniesieniu konferencyjnym *Benedict 2018a* zaznaczono, że ogółem wyjściowy wynik SDMT wynosił 39,09 punktu, natomiast wyjściowy wyniki PASAT wynosił 39,10 punktów.

Autorzy doniesień podali, że ogółem różnica wyniku SDMT po 24 miesiącach wskazywała na korzystny efekt siponimodu wobec placebo, i różnice te były znamienne statystycznie: MD = 2,48, p = 0,0004. Podobne wyniki uzyskano w podgrupach wyróżnionych względem obecności lub braku nakładających się rzutów choroby w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania – wynik oceny SDMT wskazywał na korzyść siponimodu niezależnie od tych podgrup: MD = 2,57, p = 0,0151 oraz MD = 2,442, p = 0,0099, odpowiednio wśród chorych z rzutami oraz bez rzutów w ciągu 2 lat przed badaniem. W przypadku skali PASAT istotny wynik obserwowano jedynie w podgrupie chorych z obecnymi rzutami w ciągu 2 lat poprzedzających badanie: MD = 2,42, p = 0,0275. Autorzy nie przedstawili liczbowych wyników dla oceny skali BVMT-R, zaznaczono jedynie że nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie tej skali. Ponadto w plakacie do doniesienia konferencyjnego *Benedict 2019* podano także, że zarówno w 12, jak i 24 miesiącu, a także dla średniej wszystkich wizyt odnotowano różnice istotne na korzyść siponimodu w zmianach wyniku skali SDMT, odpowiednio MD = 1,09 (95% CI: 0,23; 1,94), p = 0,0132, MD = 2,30 (95% CI: 1,11; 3,50), p = 0,0002 i MD = 1,38 (95% CI: 0,58; 2,18), p = 0,0007.

Autorzy doniesienia *Benedict 2018* przedstawili informacje o kierunku zmian wyniku SDMT (pogorszenie, brak zmian, poprawa), rozpatrując zmianę o przynajmniej 3 lub przynajmniej 4 punkty, po 24 miesiącach badania – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 47. Ocena kierunku zmian wyniku SDMT o przynajmniej 3 punkty, lub przynajmniej 4 punkty, badanie EXPAND (doniesienie *Benedict 2018*).

Kierunek zmiany wyniku SDMT	SIP, %	PBO, %
Zmiana wyniku SDMT o przynajmniej 3 punkty		
Pogorszenie	24,8%	36,7%
Brak zmiany wyniku (stabilizacja)	30,4%	24,5%
Poprawa	44,8%	38,8%
Zmiana wyniku SDMT o przynajmniej 4 punkty		
Pogorszenie	20,6%	33,1%
Brak zmiany wyniku (stabilizacja)	38,6%	36,7%
Poprawa	40,8%	30,2%

Po 24 miesiącach, poprawę o 3 oraz o 4 punkty wyniku skali SDMT zaobserwowano u 44,8% oraz 40,8% chorych z grupy siponimodu, oraz u 38,8% i 30,2% chorych z grupy placebo. W przypadku zmiany o 3 punkty, pogorszenie raportowano u 24,8% chorych otrzymujących siponimod i u 36,7% chorych otrzymujących placebo. Rozpatrując zmianę o przynajmniej 4 punkty, pogorszenie również stwierdzano rzadziej u pacjentów otrzymujących siponimod, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo: 20,6% vs 33,1%.

W doniesieniu *Benedict 2019* (oraz plakacie do niego) przedstawiono szczegółowe informacje odnośnie utrzymującej się przez przynajmniej 6 miesięcy poprawy wyniku SDMT o ≥ 4 punkty, jak również utrzymującego się przez przynajmniej 6 miesięcy pogorszenia wyniku SDMT o ≥ 4 punkty. Dane przedstawiono zarówno dla populacji ogólnej badania (uwzględniono chorych z dostępnymi danymi dla zmienionych towarzyszących uwzględnianych w modelu obliczeń, dlatego liczebności tych pacjentów różnią się od populacji mITT badania), jak i dla wyróżnionych podgrup: chorych z upośledzeniem/bez upośledzenia funkcji poznawczych (wyjściowy wynik SDMT $< 43/\geq 43$ punktów), oraz chorych z wyjściowym wynikiem SDMT poniżej mediany, lub większym lub równym medianie. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Dodatkowo, przedstawiono również informacje o utrzymującym się przynajmniej 6 miesięcy pogorszeniu SDMT o ≥ 3 punkty.

Tabela 48. Ocena utrzymującej się przynajmniej 6 miesięcy zmiany wyniku SDMT o ≥ 4 punkty, badanie EXPAND (doniesienie *Benedict 2019*).

Oceniana grupa	SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI), p
Utrzymująca się poprawa wyniku SDMT o ≥ 4 punkty			
Ogółem	379/1087 (34,9%)	149/540 (27,0%)	1,28 (1,05; 1,55), p = 0,0131

Oceniana grupa	SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI), p
Chorzy z upośledzeniem funkcji poznawczych [^]	242/616 (39,3%)	88/283 (31,1%)	1,23 (0,96; 1,57), p = 0,1089
Chorzy bez upośledzenia funkcji poznawczych ^{^^}	137/471 (29,1%)	58/257 (22,6%)	1,49 (1,09; 2,04), p = 0,0126
Wyjściowy wynik SDMT < mediany	217/548 (39,6%)	78/251 (31,1%)	1,22 (0,94; 1,59), p = 0,1414
Wyjściowy wynik SDMT ≥ mediany	162/539 (30,1%)	68/289 (23,5%)	1,46 (1,10; 1,95), p = 0,0094
Chorzy z nakładającymi się rzutami przed włączeniem do badania	136*/388 (35,1%)	48*/202 (23,8%)	1,51 (1,07; 2,12), p = 0,0176
Chorzy bez nakładających się rzutów przed włączeniem do badania	246*/708 (34,8%)	99*/343 (29,0%)	1,13 (0,89; 1,43), p = 0,3301
Utrzymujące się pogorszenie wyniku SDMT o ≥ 4 punkty			
Ogółem	267/1087 (24,6%)	168/540 (31,1%)	0,79 (0,65; 0,96), p = 0,0157
Chorzy z upośledzeniem funkcji poznawczych	129/616 (20,9%)	73/283 (25,8%)	0,72 (0,53; 0,96), p = 0,0269
Chorzy bez upośledzenia funkcji poznawczych	138/471 (29,3%)	95/257 (37,0%)	0,76 (0,58; 1,00), p = 0,0477
Wyjściowy wynik SDMT < mediany	110/548 (20,1%)	66/251 (26,3%)	0,65 (0,47; 0,89), p = 0,0071
Wyjściowy wynik SDMT ≥ mediany	157/539 (29,1%)	102/289 (35,3%)	0,80 (0,62; 1,04), p = 0,0939
Chorzy z nakładającymi się rzutami przed włączeniem do badania	110*/388 (28,3%)	75*/202 (37,1%)	0,82 (0,60; 1,11), p = 0,1939
Chorzy bez nakładających się rzutów przed włączeniem do badania	159*/708 (22,5%)	94*/343 (27,5%)	0,79 (0,61; 1,02), p = 0,0713
Utrzymujące się pogorszenie wyniku SDMT o ≥ 3 punkty (Benedict 2018)			
Ogółem	bd	bd	Zmniejszenie o 28,6%, p = 0,0002

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wyjściowy wynik SDMT < 43;

^{^^} wyjściowy wynik SDMT ≥ 43.

Siponimod istotnie zmniejszył ryzyko wystąpienia utrzymującego się przynajmniej 6 miesięcy pogorszenia wyniku skali SDMT o 4 punkty w stosunku do placebo o 21,3%, HR = 0,79 (95% CI: 0,65; 0,96), p = 0,0157. Wyniki te były zgodne w przedstawionych podgrupach, wskazując na istotny efekt siponimodu w porównaniu do placebo – z wyjątkiem podgrupy chorych z wyjściowym wynikiem SDMT ≥ mediany

oraz pacjentów z lub bez nakładających się rzutów przed włączeniem do badania, gdzie różnice pomiędzy grupami nie były odnotowane: odpowiednio 0,80 (95% CI: 0,62; 1,04), $p = 0,0939$, 0,82 (95% CI: 0,60; 1,11), $p = 0,1939$ i 0,79 (95% CI: 0,61; 1,02), $p = 0,0713$.

W doniesieniu *Benedict 2018* przedstawiono dodatkowo ocenę utrzymującego się pogorszenia wyniku SDMT o ≥ 3 punkty – podano jedynie, że siponimod istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia w porównaniu do grupy placebo, o 28,6%, $p = 0,0002$.

Autorzy doniesienia *Benedict 2019* rozpatrywali również utrzymującą się poprawę wyniku skali SDMT o przynajmniej 4 punkty. W populacji badania ogółem stwierdzono istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania takiego zdarzenia po zastosowaniu siponimodu, w porównaniu do placebo – HR = 1,28 (95% CI: 1,05; 1,55), $p = 0,0131$. Wśród chorych z wyjściowym upośledzeniem funkcji poznawczych, pacjentów z wyjściowym wynikiem SDMT poniżej mediany oraz chorych bez nakładających się rzutów przed włączeniem do badania, nie obserwowano istotnych różnic między analizowanymi grupami. W dwóch pozostałych podgrupach wyniki były istotne i potwierdzały wyniki obserwowane w całej populacji.

5.4.13.2 Populacja z aktywną chorobą

Informacje odnośnie ryzyka istotnego klinicznie pogorszenia wyniku skali SDMT (o ≥ 4 punkty) utrzymującego się przez przynajmniej 6 miesięcy w podgrupie chorych z aktywną chorobą odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym (plakacie) *Gold 2019* i zostały one podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 49. Ocena utrzymującego się przynajmniej 6 miesięcy pogorszenia wyniku SDMT o ≥ 4 punkty, siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie *EXPAND* (doniesienie konferencyjne *Gold 2019*).

SIP, n/N [^] (%)	PBO, n/N [^] (%)	HR (95% CI)
91/513 (17,7%)	62/262 (23,7%)	0,73 (0,53; 1,01), $p = 0,0561$

[^] N – liczba pacjentów uwzględnionych w analizie, n – liczba pacjentów bez brakujących danych (wynik wyjściowy i wynik poza wyjściowym).

Hazard względny dla wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia wyniku oceny SDMT dla porównania siponimodu i placebo, w podgrupie chorych z aktywną chorobą był zbliżone do tego obserwowanego w ocenie całej populacji badania (HR = 0,79), ale w przeciwieństwie do istotnego wyniku w całej analizowanej grupie, tutaj nie odnotowano znamienych różnic: HR = 0,73 (95% CI: 0,53; 1,01), $p = 0,0561$.

5.4.14 Ocena niepełnosprawności za pomocą nowych podskali EDSS (MI i C)

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono doniesienia konferencyjne *Cutter 2019* (oraz plakat do niego) i *Cutter 2020*, w którym zaprezentowano ocenę niepełnosprawności za pomocą stworzonych dwóch nowych podskal EDSS. Jedna oceniała integrację ruchową (podskala MI, z ang. *motor integration*) i obejmowała ocenę sprawności chodzenia (*ambulation*) oraz funkcji mózdzku i układu piramidowego (*cerebellar/pyramidal functions*), natomiast druga analizowała pozostałe funkcje (podskala C, z ang. *collateral*), obejmujące jelito i pęcherz, pień mózgu oraz funkcje umysłowe (*cerebral or mental functions*), czuciowe i wzrokowe. W analizie uwzględniono dane 1645 pacjentów (1099 z grupy SIP i 546 z grupy PBO). Oceny dokonano zarówno w populacji ogólnej (*overall population*), jak i pacjentów z lub bez nawrotów w ciągu 24 miesięcy przed włączeniem oraz chorych z lub bez wyjściowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego (Gd+). Badacze zaprezentowali ocenę wielkości efektu Cohen'a oznaczanego literą d (ES, z ang. *effect size*).

Odnotowano, że skuteczność leczenia siponimodem była widoczna podczas 36 miesięcy zarówno dla ogólnej skali EDSS ($p = 0,0201$), jak i obu wyróżnionych podskal (dla MI $p = 0,0137$, a dla C $p = 0,0206$). Istotne zmiany względem placebo dla oceny EDSS i podskali MI zaobserwowano po 9, 15 i 18 miesiącach, natomiast dla podskali C po 18 i 27 miesiącach. Miara wielkości efektu, która wskazywała na skuteczność siponimodu obserwowana była począwszy od 6 miesiąca. Znaczącą (*marked*) wielkość efektu w podskali MI po 9 miesiącach odnotowano zarówno dla całej analizowanej populacji ($ES = 0,12$, $p = 0,007$), jak i dla chorych z rzutem choroby ($0,25$, $p = 0,009$) oraz pacjentów bez zmian Gd+ ($0,13$, $p = 0,0012$), a po 12 miesiącach u pacjentów z takimi zmianami ($0,22$; $p = 0,041$). Efekt leczenia siponimodem w podskali C był odnotowany później niż dla podskali MI, na co mieli wpływ w większości chorzy z rzutem lub zmianami ulegającymi wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego. Znaczącą wielkość efektu w podskali C po 15 miesiącach stwierdzono w podgrupie pacjentów z rzutem choroby ($0,19$, $p < 0,05$, znaczący efekt był również widoczny dla tych chorych między 21 a 27 miesiącem), a po 27 miesiącach w podgrupie pacjentów z lub bez zmian Gd+ (odpowiednio $0,43$, $p < 0,05$ i $0,29$, $p < 0,05$). Ponadto przedstawiono wyniki wskazujące, że u pacjentów bez rzutów efekt był pozytywny dla podskali MI w 9 miesiącu ($0,05$, $p = 0,295$), natomiast dla podskali C w 27 miesiącu ($0,28$; $p = 0,639$) – efekty te były mniejsze niż w innych podgrupach.

Ogółem autorzy podali, że miara efektu dla podskali MI była większa wśród pacjentów z rzutem lub zmianami ulegającymi wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego niż u chorych bez rzutu choroby lub takich zmian. Wyraźny (*pronounced*) efekt leczenia w tej podskali obserwowano między 9 a 18 miesiącem dla chorych z rzutem, w 12 miesiącu dla chorych ze zmianami Gd+ oraz w 9, 15 i 18 miesiącu dla pacjentów bez takich zmian. Z kolei miara efektu dla podskali C była większa dla pacjentów ze zmianami Gd+ niż u chorych bez nich. Poza tym, u pacjentów z rzutem, miary efektu w podskali C były widoczne później niż w podskali MI. Badacze wskazali także, że na efekt leczenia nie miała wpływu obecność choroby zapalnej (*inflammatory disease*).

5.4.15 Czas do progresji w EDSS \geq 7 punktów

W doniesieniu konferencyjnym *Vermersch 2019* (oraz prezentacji do niego) przedstawiono informacje dotyczące oceny czasu do progresji choroby zmuszającej pacjenta do korzystania z wózka inwalidzkiego (EDSS \geq 7 punktów), utrzymującej się do końca badania. Opisywano punkt końcowy analizowano przy pomocy dwóch metod – analizy typu czas do zdarzenia oraz modelu wielostanowego (ang. *multistate model*). Analizę typu czas do przeżycia wykonano w podgrupie chorych z wyjściowym wynikiem EDSS wynoszącym 6,5, a następnie ekstrapolowano wynik na całą populację badania. W przypadku modelu wielostanowego, zdefiniowano 3 możliwe stany w których mógł się znaleźć pacjent: EDSS \leq 5, EDSS 5,5 do 6,0 oraz EDSS 6,5, a następnie obliczano przejścia pacjentów przez kolejne stany wraz z czasem pozostawania w każdym z nich. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Ocena ryzyka wystąpienia progresji do EDSS \geq 7 punktów, siponimod vs placebo, badanie EXPAND (doniesienie *Vermersch 2019*).

Oceniany parametr	SIP vs PBO
Mediana czasu do progresji w EDSS \geq 7 punktów [lata]	16,3 vs 12,0
Ryzyko wystąpienia progresji do EDSS \geq 7 punktów (analiza typu czas do zdarzenia)	HR = 0,64 (95% CI: 0,41; 1,00), p = 0,0483[^]
Ryzyko przejścia ze stanu EDSS \leq 5 do stanu EDSS 5,5-6	HR = 0,79 (95% CI: 0,63; 1,00)
Ryzyko przejścia ze stanu EDSS \leq 6,5 do EDSS \geq 7	HR = 0,72 (95% CI: 0,48; 1,06)

[^] w prezentacji do doniesienia konferencyjnego podano, że odsetek chorych z progresją do EDSS \geq 7 punktów wynosił 19,2% vs 26,1%, a HR = 0,63 (95% CI: 0,40; 0,97), p = 0,038; dodatkowo badacze podali także HR dopasowany względem wyjściowej wartości EDSS, który wyniósł 0,69 (95% CI: 0,47; 1,01), p = 0,0585.

W analizie typu czas do zdarzenia, wśród chorych z wyjściowym wynikiem EDSS wynoszącym 6,5 mniejszy odsetek pacjentów otrzymujących siponimod niż chorych otrzymujących placebo miał progresję do EDSS \geq 7 punktów (19,8% vs 26,1%) i ryzyko takiej progresji było istotnie niższe wśród chorych otrzymujących siponimod: HR = 0,64 (95% CI: 0,41; 1,00), p = 0,0483.

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

W modelu wielostanowym ryzyko przejścia ze stanu EDSS ≤ 5 do stanu EDSS 5,5-6 było liczbowo mniejsze u pacjentów otrzymujących siponimod w porównaniu do placebo, ale różnice nie były istotne statystycznie: HR = 0,79 (95% CI: 0,63; 1,00), podobnie jak ryzyko przejścia ze stanu EDSS 6,5 do EDSS ≥ 7 punktów: 0,72 (95% CI: 0,48; 1,06).

Przy założeniu stałego efektu w czasie, siponimod wydłużał medianę czasu do uzyskania EDSS ≥ 7 punktów o 4,3 lata w porównaniu do placebo (12,0 vs 16,3 lat) w całej populacji badania.

5.4.16 Ocena niepełnosprawności i funkcji poznawczych w ramach złożonego punktu końcowego (CEP)

W ramach wyszukiwania doniesień konferencyjnych odnaleziono abstrakt *Kappos 2019* (oraz prezentację do niego), w którym przedstawiono dodatkową ocenę nowego punktu końcowego, uwzględniającego ocenę zdarzeń składających się na skalę EDSS (ocena sprawności fizycznej) oraz skalę SDMT (ocena funkcji poznawczych). Autorzy określali nowy punkt końcowy jako CEP (ang. *composite endpoint*). W doniesieniu przedstawiono wyniki oceny CDP-6, pogorszenia w SDMT (o przynajmniej 4 punkty) utrzymującego się przynajmniej 6 miesięcy, oraz nowo ocenianego punktu końcowego. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 51. Ocena złożonego punktu końcowego CEP, siponimod vs placebo, badanie EXPAND (doniesienie *Kappos 2019*).

Oceniany punkt końcowy	HR (95% CI), p, SIP vs PBO
CDP-6	0,74 (0,60; 0,92), p = 0,0058
Pogorszenie SDMT ≥ 4 punktów utrzymujące się przez przynajmniej 6 miesięcy	0,75 (0,59; 0,95), p = 0,0163
CEP	0,75 (0,63; 0,88), p = 0,0008

Wynik złożonego punktu końcowego był zgodny z tymi obserwowanymi dla oceny CDP-6 oraz pogorszenia wyniku SDMT, wskazując na istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby w zakresie funkcjonalności ruchowej i poznawczej u chorych leczonych siponimodem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, HR = 0,75 (95% CI: 0,63; 0,88), p = 0,0008. Badacze podali także, że odsetki chorych wolnych od progresji w wymienionych wcześniej punktach końcowych wyniosły dla grupy SIP i PBO odpowiednio 62,2% vs 52,3%, 75,3% vs 70,1% oraz 81,4% vs 74,4%.

Autorzy podali, że zdarzenia progresji EDSS oraz SDMT generalnie zachodziły na siebie w małym stopniu – u 358 chorych stwierdzono progresję w EDSS i wśród nich brak progresji SDMT stwierdzono u 279

(78%); z kolei progresję w SDMT stwierdzono u 287 chorych, i wśród nich 208 (72%) nie miało progresji w EDSS. Ogółem, tylko 79 chorych miało progresje zarówno według oceny EDSS, jak i według oceny SDMT. Autorzy wskazali, że proponowany punkt końcowy ma większą moc statystyczną do wykazania efektu pomiędzy grupami (na co wskazuje bardzo mała wartość p dla oszacowanego HR), co w przyszłości może się przekładać na możliwość prowadzenia wiarygodnych badań przy mniejszej liczbie uwzględnianych chorych.

W prezentacji do doniesienia *Kappos 2019* podano również wyniki dla CEP w wyodrębnionych podgrupach chorych. Dane zamieszczono w kolejnej tabeli – w większości analizowanych podgrup wyniki te były zgodne z populacją ogólną badania.

Tabela 52. Ocena złożonego punktu końcowego CEP, analiza w wybranych podgrupach, badanie EXPAND (doniesienie *Kappos 2019*).

Oceniana podgrupa	SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI)
Nakładające się (ang. <i>superimposed</i>) rzuty choroby w ciągu 2 lat poprzedzających randomizację			
tak	120/388 (31,4%*)	87/202 (43,1%*)	0,67 (0,51; 0,89)
nie	225/708 (31,8%*)	127/343 (37,0%*)	0,79 (0,64; 0,99)
Płeć			
mężczyźni	158/435 (36,3%*)	83/223 (37,2%*)	0,94 (0,72; 1,23)
kobiety	187/664 (28,2%*)	131/323 (40,6%*)	0,63 (0,50; 0,79)
Wcześniejsze leczenie IFN beta-1b (w dowolnym momencie)			
tak	121/344 (35,2%*)	61/154 (39,6%*)	0,87 (0,64; 1,19)
nie	224/755 (29,7%*)	153/392 (39,0%*)	0,69 (0,56; 0,85)
Wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT)			
tak	286/857 (33,4%*)	175/432 (40,5%*)	0,78 (0,65; 0,94)
nie	59/242 (24,4%*)	39/114 (34,2%*)	0,62 (0,41; 0,94)
Wyjściowa liczba zmian Gd+ T1			
≥ 1	78/236 (33,1%*)	47/114 (41,2%*)	0,71 (0,49; 1,02)
0	257/828 (31,0%*)	159/415 (38,3%*)	0,76 (0,62; 0,93)
Chorzy z szybko postępującą chorobą (<i>rapidly evolving</i>)			
tak	106/264 (40,2%*)	75/145 (51,7%*)	0,65 (0,48; 0,88)
nie	239/835 (28,6%*)	139/401 (34,7%*)	0,80 (0,65; 0,98)
Wyjściowy wynik MSSS ≥ 4			
tak	284/904 (31,4%*)	180/459 (39,2%*)	0,75 (0,62; 0,90)
nie	61/195 (31,3%*)	34/87 (39,1%*)	0,74 (0,49; 1,13)

Oceniana podgrupa	SIP, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI)
Wyjściowy wiek			
20 lat	bd.	bd.	0,71 (0,38; 1,34)
40 lat	bd.	bd.	0,74 (0,58; 0,94)
60 lat	bd.	bd.	0,76 (0,55; 1,05)
Wyjściowy wynik EDSS			
3	bd.	bd.	0,74 (0,48; 1,14)
4	bd.	bd.	0,74 (0,56; 0,99)
5	bd.	bd.	0,74 (0,62; 0,89)
6	bd.	bd.	0,75 (0,61; 0,91)
Czas trwania choroby od momentu stwierdzenia pierwszych objawów			
10 lat	bd.	bd.	0,78 (0,63; 0,97)
20 lat	bd.	bd.	0,73 (0,61; 0,89)
30 lat	bd.	bd.	0,69 (0,49; 0,98)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) wykazano, że ryzyko pogorszenia SDMT ≥ 4 punktów utrzymujące się przez przynajmniej 6 miesięcy zmniejszyło się w grupie CSG w porównaniu do PSG o 23% (0,77 [0,65; 0,92]), co korespondowało z 62% opóźnieniem dla 25 percentyla, odpowiednio 29,6 vs 18,3 miesiąca ($p = 0,0014$).

5.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *EXPAND* prowadzono na populacji 1645 chorych: 1099 w grupie pacjentów przyjmujących siponimod oraz 546 w grupie otrzymujących placebo. Populacja bezpieczeństwa została zdefiniowana jako wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.

W celu oszacowania liczby zdarzeń niepożądanych, chorych obserwowano w trakcie badania oraz dodatkowo przez 30 dni po jego zakończeniu. Ocenę poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono dla głównej, podwójnie zaślepionej części badania oraz dodatkowo dla grupy pacjentów, którzy przeszli na niezaślepioną (*open-label*) terapię ratunkową siponimodem.

Ocenę kardiologiczną przeprowadzono u wszystkich pacjentów, rozpoczynając od prospektywnie zaplanowanej oceny stanu pacjentów przed rozpoczęciem właściwego badania. Chorych podzielono na 2 grupy: z prawidłowymi czynnościami sercowo-naczyniowymi vs z obecnymi zaburzeniami czynności sercowo-naczyniowych (wymagających dodatkowego monitoringu kardiologicznego). Do drugiej z wymienionych grup przydzielano pacjentów według następujących kryteriów: tętno w trakcie skryningu < 55 uderzeń na minutę; zaburzenia przewodzenia serca, takie jak blok lewej odnogi pęczka Hisa lub blok przedsionkowo-komorowy II stopnia typu Mobitz I, stwierdzone podczas skryningu; odstęp PR > 200 milisekund oraz ≤ 230 ms, czas trwania zespołu QRS ≥ 120 ms, wydłużenie odstępu QT wyznaczonego według formuły Friedericia (QTcF) > 450 ms i ≤ 470 ms u kobiet, wykryte w trakcie przeprowadzania EKG; przebyta lub obecna choroba serca, taka jak niewydolność serca (I w skali NYHA) lub przebyty zawał serca w okresie powyżej 12 miesięcy przed przystąpieniem do badania; jakkolwiek inny stan chorego, który w ocenie badacza może wywołać zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub inne czynniki wymagające przeprowadzenia dodatkowego monitoringu kardiologicznego pacjenta, jak np. bradykardia. Przez 3 dni przed rozpoczęciem badania obie grupy oceniano według jednakowych procedur. Monitoring stanu zdrowia pacjentów przeprowadzono w celu ustalenia, czy leczenie siponimodem wpływa na czynności sercowo naczyniowe badanych. Od pierwszego dnia terapii w grupie chorych z prawidłowymi czynnościami sercowo-naczyniowymi przez 7 dni gromadzono wyniki z pomiarów: 12-odprowadzeniowego EKG, 24-godzinnego EKG z użyciem urządzenia mobilnego (MCT, ang. *mobile cardiac telemetry*) oraz 24-godzinnego badania holterem, a także wyniki oceny parametrów życiowych według ustalonych procedur, natomiast w grupie wymagającej monitoringu kardiologicznego w dniach 1 oraz 7 przeprowadzono dodatkowe pomiary w czasie rzeczywistym 12-odprowadzeniowego EKG oraz oceny parametrów życiowych.

5.5.1 AEs ogółem

W tabeli poniżej podsumowano ogółem częstość występowania zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie badania.

Tabela 53. Ocena AEs ogółem, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie EXPAND.

AEs	SIP, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	975/1099 (88,7%)	445/546 (81,5%)	1,09 (1,04; 1,14) p = 0,0002	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 14 (10; 29) p = 0,0002

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występowały często. Co najmniej jedno ze zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 975 z 1099 (88,7%) pacjentów z grupy SIP oraz u 445 z 546 (81,5%) pacjentów z grupy PBO. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń było nieznacznie wyższe w grupie SIP, a różnice były istotne statystycznie – RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,14), p = 0,0002. Wskaźnik NNH dla tego porównania wyniósł 14 (95%CI: 10; 29), co oznacza, że lecząc 14 chorych siponimodem zamiast podawania placebo, ryzykujemy pojawienie się jednego dodatkowego przypadku zdarzeń niepożądanych.

W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) odnotowano, że częstość występowania AEs na 100 pacjento-lat była zgodna z podstawową fazą próby. Nie poczyniono w czasie jej trwania żadnych nowych obserwacji odnośnie profilu bezpieczeństwa siponimodu.

5.5.2 Poszczególne AEs

W suplemencie do artykułu *Kappos 2018*, autorzy przedstawili dane dotyczące najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w każdej z badanych grup – częstość ich występowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Najczęstsze AEs, zarejestrowane u przynajmniej 5% pacjentów w każdej z grup, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie EXPAND.

AEs	SIP, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bóle głowy	159/1099 (14,5%)	71/546 (13,0%)	1,11 (0,86; 1,44) p = 0,4217	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4130
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	149/1099 (13,6%)	79/546 (14,5%)	0,94 (0,73; 1,21) p = 0,6140	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6177

AEs	SIP, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenie układu moczowego	133/1099 (12,1%)	80/546 (14,7%)	0,83 (0,64; 1,07) p = 0,1457	-0,03 (-0,06; 0,01) p = 0,1577
Upadki	128/1099 (11,6%)	59/546 (10,8%)	1,08 (0,81; 1,44) p = 0,6135	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,6088
Nadciśnienie tętnicze	115/1099 (10,5%)	41/546 (7,5%)	1,39 (0,99; 1,96) p = 0,0568	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0426
Zmęczenie	100/1099 (9,1%)	51/546 (9,3%)	0,97 (0,71; 1,34) p = 0,8730	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8736
Infekcje górnych dróg oddechowych	91/1099 (8,3%)	41/546 (7,5%)	1,10 (0,77; 1,57) p = 0,5885	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5821
Zawroty głowy	75/1099 (6,8%)	26/546 (4,8%)	1,43 (0,93; 2,21) p = 0,1042	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0823
Nudności	74/1099 (6,7%)	19/546 (3,5%)	1,93 (1,18; 3,17) p = 0,0088	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 31 (19; 90) p = 0,0028
Grypa	73/1099 (6,6%)	40/546 (7,3%)	0,91 (0,63; 1,31) p = 0,6054	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6111
Biegunka	70/1099 (6,4%)	23/546 (4,2%)	1,51 (0,95; 2,39) p = 0,0780	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0567
Bóle pleców	67/1099 (6,1%)	43/546 (7,9%)	0,77 (0,54; 1,12) p = 0,1738	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1909
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	65/1099 (5,9%)	8/546 (1,5%)	4,04 (1,95; 8,35) p = 0,0002	0,04 (0,03; 0,06) NNH = 23 (17; 37) p < 0,0001
Bóle kończyn	60/1099 (5,5%)	21/546 (3,8%)	1,42 (0,87; 2,31) p = 0,1580	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1320
Bóle stawów	49/1099 (4,5%)	35/546 (6,4%)	0,70 (0,46; 1,06) p = 0,0913	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1094
Depresja	49/1099 (4,5%)	30/546 (5,5%)	0,81 (0,52; 1,26) p = 0,3549	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3706

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, w większości raportowanych zdarzeń pomiędzy grupami (SIP vs PBO) nie wystąpiły różnice istotne statystycznie. Wyjątek stanowiły nudności: 74/1099 (6,7%) vs 19/546 (3,5%), RR = 1,93 (95%CI: 1,18; 3,17), p = 0,0088, NNH = 31 (95%CI: 19; 90) oraz podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej: 65/1099 (5,9%) vs 8/546 (1,5%), RR = 4,04 (95%CI: 1,95; 8,35), p = 0,0002, NNH = 23 (95%CI: 17; 37), przy których różnice wskazujące na zwiększenie ryzyka wystąpienia tych zdarzeń wśród chorych przyjmujących siponimod były statystycznie istotne.

5.5.3 Ciężkie (*serious*) AEs

W próbie *EXPAND* przedstawiono osobno informacje o ciężkich (*serious*) zdarzeniach niepożądanych, a częstość ich występowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 55. Ocena AEs ciężkich, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie *EXPAND*.

AEs	SIP, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ciężkie ogółem	197/1099 (17,9%)	83/546 (15,2%)	1,18 (0,93; 1,49) p = 0,1693	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1567

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane występowały niezbyt często. Co najmniej jedno z takich zdarzeń raportowano u 197 z 1099 (17,9%) pacjentów z grupy SIP oraz u 83 z 546 (15,2%) pacjentów z grupy PBO. Ryzyko ich wystąpienia było nieznacznie wyższe w grupie SIP, jednak różnice nie były istotne statystycznie – RR = 1,18 (95%CI: 0,93; 1,49), p = 0,1693.

Ponadto, przedstawiono informacje o poszczególnych ciężkich zdarzeniach niepożądanych, które wystąpiły u przynajmniej 0,5% pacjentów w każdej z badanych grup – częstość ich występowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 56. Poszczególne AEs ciężkie, zarejestrowane u przynajmniej 0,5% pacjentów w każdej z grup, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie *EXPAND*.

AEs	SIP, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	10/1099 (0,9%)	2/546 (0,4%)	2,48 (0,55; 11,30) p = 0,2390	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1589
Podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	5/1099 (0,5%)	1/546 (0,2%)	2,48 (0,29; 21,21) p = 0,4057	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3200
Rak podstawnokomórkowy skóry	11/1099 (1,0%)	6/546 (1,1%)	0,91 (0,34; 2,45) p = 0,8532	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8554
Wstrząśnienie mózgu	5/1099 (0,5%)	0/546 (0,0%)	5,47 (0,30; 98,74) p = 0,2497	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,0675
Depresja	5/1099 (0,5%)	2/546 (0,4%)	1,24 (0,24; 6,38) p = 0,7952	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7874
Zakażenie układu moczowego	13/1099 (1,2%)	6/546 (1,1%)	1,08 (0,41; 2,82) p = 0,8807	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8792
Próby samobójcze	4/1099 (0,4%)	3/546 (0,5%)	0,66 (0,15; 2,95) p = 0,5888	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6111
Zaburzenia chodu	1/1099 (0,1%)	3/546 (0,5%)	0,17 (0,02; 1,59) p = 0,1190	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1637

AEs	SIP, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rzuty stwardnienia rozsianego	2/1099 (0,2%)	7/546 (1,3%)	0,14 (0,03; 0,68) p = 0,0147	-0,01 (-0,02; 0,00) NNH = 91 (49; 811) p = 0,0273
Niedowład	0/1099 (0,0%)	3/546 (0,5%)	0,07 (0,00; 1,37) p = 0,0801	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,1132

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podsumowując, odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia rzutów choroby kwalifikowanych jako ciężkie zdarzenie niepożądane w grupie przyjmującej siponimod w porównaniu do grupy otrzymującej placebo: 2/1099 (0,2%) vs 7/546 (1,3%), RR = 0,14 (95%CI: 0,03; 0,68), p = 0,0147, NNH = 91 (95%CI: 49; 811). W przypadku pozostałych wymienionych w tabeli zdarzeń różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne.

5.5.4 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

W próbie EXPAND przedstawiono również informacje o ciężkich (*serious*) oraz nieciężkich (*non-serious*) zdarzeniach niepożądanych, prowadzących do zakończenia leczenia. Częstość ich występowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Ocena AEs prowadzących do zakończenia leczenia, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie EXPAND.

AEs prowadzące do zakończenia leczenia:	SIP, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakończenie leczenia z powodu AEs - ogółem	84/1099 (7,6%)	28/546 (5,1%)	1,49 (0,98; 2,26) p = 0,0596	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0422
Zakończenie leczenia z powodu SAEs	36/1099 (3,3%)	13/546 (2,4%)	1,38 (0,74; 2,57) p = 0,3177	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2896
Zakończenie leczenia z powodu AEs niebędących ciężkimi	48/1099 (4,4%)	15/546 (2,7%)	1,59 (0,90; 2,81) p = 0,1113	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0822

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie leczonej siponimodem 84 z 1099 (7,6%) pacjentów przerwało leczenie z powodu AEs, natomiast w grupie otrzymującej placebo było to 28 z 546 (5,1%) pacjentów. Ryzyko wystąpienia takich zdarzeń było nieznacznie wyższe w grupie SIP, jednak różnice nie były istotne statystycznie – RR = 1,49 (95%CI: 0,98; 2,26), p = 0,0596.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, które prowadziły do zakończenia leczenia raportowano u 36 z 1099 (3,3%) chorych z grupy SIP oraz u 13 z 546 (2,4%) chorych z grupy PBO. Ryzyko ich wystąpienia

było nieco wyższe w grupie SIP, jednakże jak powyżej, różnice nie były istotne statystycznie – RR = 1,38 (95%CI: 0,74; 2,57), p = 0,3177.

Odnotowano także niewielką liczbę nieciężkich AEs, prowadzących do zakończenia leczenia – u 48 z 1099 (4,4%) pacjentów z grupy SIP oraz u 15 z 546 (2,7%) pacjentów z grupy PBO. Ryzyko ich wystąpienia było niewiele wyższe w grupie SIP, lecz różnice nie były statystycznie istotne – RR = 1,59 (95%CI: 0,90; 2,81), p = 0,1113.

5.5.5 Zgony

W próbie *EXPAND* przedstawiono osobno informacje o przypadkach zgonu – częstość ich występowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 58. Ocena częstości występowania zgonów, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie *EXPAND*.

SIP, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
4 ¹ /1099 (0,4%)	4/546 (0,7%)	0,50 (0,12; 1,98) p = 0,3212	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3659

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ wykluczono 1 pacjenta chorego na przerzutowego raka płuca, który wycofał zgodę na udział w badaniu; pacjent ten zmarł z bliżej nieokreślonych przyczyn 5 miesięcy po zakończeniu leczenia siponimodem.

W obu grupach odnotowano po 4 przypadki zgonów. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu z powodu AEs pomiędzy analizowanymi grupami – RR = 0,50 (95%CI: 0,12; 1,98), p = 0,3212.

W grupie SIP przyczynami zgonu były: przerzutowy czerniak błony śluzowej przewodu pokarmowego, który pojawił się po 4 miesiącach od rozpoczęcia terapii siponimodem, wstrząs septyczny u pacjenta z rakiem jelita grubego w fazie terminalnej, urosepsa po więcej niż 10 tygodniach od zakończenia leczenia siponimodem oraz po dwóch dawkach leczenia rytuksymabem, a także samobójstwo. Autorzy badania wspomnieli również o jednym przypadku pacjenta chorego na przerzutowego raka płuca, który wycofał zgodę na udział w badaniu po 11 miesiącach terapii siponimodem. Pacjent ten zmarł z bliżej nieokreślonych przyczyn po 5 miesiącach od zakończenia leczenia.

W grupie PBO przyczyną zgonu były: udar krwotoczny mózgu, rak płuca oraz rak żołądka. W przypadku jednego z pacjentów przyczyna zgonu pozostała nieznaną.

5.5.6 AEs kardiologiczne

Spośród 1651 pacjentów wstępnie zakwalifikowanych do udziału w próbie badawczej, 1346 (82%) było poddanych ciągłemu monitoringowi kardiologicznemu. Umożliwiło to badaczom uzyskanie informacji o zdarzeniach niepożądanych na tle kardiologicznym, które odnotowano po pierwszym tygodniu badania.

Dane dotyczące różnic średnich pomiarów tętna u monitorowanych pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Ocena różnic średnich pomiarów tętna u monitorowanych kardiologicznie pacjentów, siponimod vs placebo, badanie EXPAND.

Czas	Różnice średnich pomiarów tętna spoczynkowego, średnia różnica (SD*) [uderzenia na minutę]	
	SIP	PBO
Dzień pierwszy podawania badanej interwencji		
Przed podaniem interwencji	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Po 1 godzinie od podania	-1,67 (7,16)	-1,16 (6,71)
Po 2 godzinach od podania	-3,56 (7,52)	-0,79 (7,67)
Po 3 godzinach od podania	-5,22 (7,68)	-0,23 (7,58)
Po 4 godzinach od podania	-5,30 (13,75)	0,76 (7,65)
Po 5 godzinach od podania	-5,12 (7,74)	0,54 (7,61)
Po 6 godzinach od podania	-4,81 (7,22)	0,43 (7,32)
Dzień siódmy podawania badanej interwencji		
Przed podaniem interwencji	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Po 1 godzinie od podania	-1,60 (5,55)	-1,76 (6,60)
Po 2 godzinach od podania	-2,97 (9,37)	-1,95 (7,62)
Po 3 godzinach od podania	-3,08 (6,86)	-2,00 (7,60)

Czas	Różnice średnich pomiarów tętna spoczynkowego, średnia różnica (SD*) [uderzenia na minutę]	
	SIP	PBO
Po 4 godzinach od podania	-2,26 (6,71)	-0,32 (7,37)
Po 5 godzinach od podania	-1,75 (6,53)	-0,35 (7,51)
Po 6 godzinach od podania	-0,90 (6,30)	-0,17 (7,62)

* obliczono na podstawie dostępnych danych (odczytanych z wykresu zamieszczonego w załączniku do głównej publikacji).

W trakcie pierwszych sześciu dni badania stopniowo zwiększano dawkę podawanej interwencji od 0,25 mg do dawki docelowej 2,0 mg celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń kardiologicznych u pacjentów przyjmujących siponimod. Po podaniu najniższej dawki leku u chorych z grupy SIP, nastąpiły spadki średnich pomiarów tętna w kolejnych godzinach: obniżenie tętna (o 5,22 uderzeń na minutę) zaobserwowano od 3 godziny po podaniu leku – obniżenie to utrzymywało się przez kolejne 3 godziny obserwacji. W grupie chorych przyjmujących placebo największy spadek tętna (o 1,16 uderzeń na minutę) nastąpił po godzinie od przyjęcia interwencji, natomiast w kolejnych godzinach odnotowano jego wzrost do granic normy.

Warto zauważyć, że po tygodniu (przy osiągniętej dawce docelowej 2 mg) w grupie SIP spadek średnich pomiarów tętna był znacznie mniejszy w porównaniu do pierwszego dnia stosowania leku. Różnice w stosunku do grupy PBO były również zauważalnie mniejsze, co wskazywało na pozytywną reakcję organizmów pacjentów na stopniowe zwiększanie dawki leku.

Oprócz spadku tętna, jako AEs raportowano także bradykardię oraz bradykardię zatokową. Spośród całej populacji badanych, co najmniej jedno z tych zdarzeń wystąpiło u 68 (6%) pacjentów otrzymujących siponimod oraz u 17 (3%) pacjentów przyjmujących placebo. Dwa z opisanych przypadków, które raportowano 7-go dnia, były objawowe, a jeden z nich doprowadził do przerwania leczenia.

W trakcie fazy leczenia w podwójnym zaślepieniu u żadnego z pacjentów nie odnotowano bloków przedsionkowo-komorowych typu Mobitz II, ani bloków przedsionkowo-komorowych wyższego stopnia.

5.5.7 AEs charakterystyczne dla modulatorów receptora S1P

W próbie przedstawiono także informacje o zdarzeniach niepożądanych, charakterystycznych dla modulatorów receptora S1P. Zdarzenia te zostały sklasyfikowane według terminów MedDRA (SMQ, ang. *Standardized MedDRA Queries*). Częstość ich występowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 60. Ocena AEs charakterystycznych dla modulatorów receptora S1P, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie EXPAND.

AEs	SIP, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia, przy których następuje konieczność przeprowadzenia badań diagnostycznych wątroby i oceny objawów (ang. <i>Liver-related investigations, signs and symptoms</i>) (szeroki zakres SMQ)	135/1099 (12,3%)	21/546 (3,8%)	3,19 (2,04; 5,00) p < 0,0001	0,08 (0,06; 0,11) NNH = 12 (10; 17) p < 0,0001
Nadciśnienie tętnicze (wąski zakres SMQ)	137/1099 (12,5%)	50/546 (9,2%)	1,36 (1,00; 1,85) p = 0,0491	0,03 (0,00; 0,06) NNH = 31 (16; 503) p = 0,0370
Nadciśnienie tętnicze (termin PT ¹)	115/1099 (10,5%)	41/546 (7,5%)	1,39 (0,99; 1,96) p = 0,0568	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0426
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (NMQ ²)	33/1099 (3,0%)	15/546 (2,7%)	1,09 (0,60; 1,99) p = 0,7721	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7686
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (klasyfikacja SOC ³)	539/1099 (49,0%)	268/546 (49,1%)	1,00 (0,90; 1,11) p = 0,9879	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9879
Zakażenia wywołane przez wirusy <i>Herpes</i> (termin HLT ⁴)	53/1099 (4,8%)	15/546 (2,7%)	1,76 (1,00; 3,09) p = 0,0505	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0293
Półpasiec (termin PT)	25/1099 (2,3%)	4/546 (0,7%)	3,11 (1,09; 8,88) p = 0,0345	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 65 (38; 246) p = 0,0078
Nowotwory skóry, złośliwe oraz nieokreślone (wąski zakres SMQ)	14/1099 (1,3%)	8/546 (1,5%)	0,87 (0,37; 2,06) p = 0,7505	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7559
Limfocytopenia (termin PT)	9/1099 (0,8%)	0/546 (0,0%)	9,45 (0,55; 162,03) p = 0,1214	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0077
Obniżony poziom limfocytów (termin PT)	4/1099 (0,4%)	0/546 (0,0%)	4,48 (0,24; 82,98) p = 0,3145	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1164
Obrzęk obwodowy (termin PT)	50/1099 (4,5%)	13/546 (2,4%)	1,91 (1,05; 3,49) p = 0,0349	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 47 (26; 255) p = 0,0167
Obrzęk płamki żółtej (termin PT)	18/1099 (1,6%)	1/546 (0,2%)	8,94 (1,20; 66,81) p = 0,0327	0,01 (0,01; 0,02) NNH = 69 (44; 161) p = 0,0006
Konwulsje (w tym wszystkie typy drgawek; szeroki zakres SMQ)	19/1099 (1,7%)	2/546 (0,4%)	4,72 (1,10; 20,19) p = 0,0364	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 74 (44; 228) p = 0,0038

AEs	SIP, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bradykardia (termin PT) w trakcie podawania pierwszych dawek leczenia	48/1099 (4,4%)	14/546 (2,6%)	1,70 (0,95; 3,06) p = 0,0751	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0488
Bradykardia (w tym wady i zaburzenia przewodzenia węzła zatokowo-przedsionkowego; szeroki zakres SMQ) w trakcie podawania pierwszych dawek leczenia	29/1099 (2,6%)	2/546 (0,4%)	7,20 (1,73; 30,08) p = 0,0068	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 45 (30; 84) p < 0,0001
Bradykardia zatokowa (termin PT) w trakcie podawania pierwszych dawek leczenia	14/1099 (1,3%)	1/546 (0,2%)	6,96 (0,92; 52,76) p = 0,0606	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0046

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ termin preferowany (ang. *Preferred Term*);

² w zdarzeniach żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej zawarto terminy: „Krwotoki do OUN oraz incydenty naczyniowo-mózgowe (szeroki zakres SMQ)”, „Tętniczne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (SMQ)” oraz „Choroba niedokrwienna serca (szeroki zakres SMQ)”;

³ klasyfikacja układów i narządów SOC (ang. *System Organ Classes*);

⁴ termin zbiorczy, wysokiej kategorii (ang. *High Level Term*).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, charakterystycznymi dla modulatorów receptora S1P w obu grupach (SIP vs PBO) były zdarzenia z kategorii infekcje i zakażenia pasożytnicze. Raportowano je u prawie połowy pacjentów: 539/1099 (49,0%) vs 268/546 (49,1%), jednak różnice nie były istotne statystycznie: RR = 1,00 (95%CI: 0,90; 1,11), p = 0,9879. Większość wymienionych w tabeli poszczególnych zdarzeń lub zdarzeń w danej kategorii wystąpiła u niewielkiego odsetka pacjentów z badanych grup. Różnice pomiędzy grupami w przypadku większości odnotowanych zdarzeń nie były istotne statystycznie. Wyjątek stanowiły:

- zdarzenia, przy których następuje konieczność przeprowadzenia badań diagnostycznych wątroby i oceny objawów (ang. *Liver-related investigations, signs and symptoms*; szeroki zakres SMQ): 135/1099 (12,3%) vs 21/546 (3,8%), RR = 3,19 (95%CI: 2,04; 5,00), p < 0,0001, NNH = 12 (95%CI: 10; 17),
- nadciśnienie tętnicze (wąski zakres SMQ): 137/1099 (12,5%) vs 50/546 (9,2%), RR = 1,36 (95%CI: 1,00; 1,85), p = 0,0491, NNH = 31 (95%CI: 16; 503),
- półpasiec (termin PT): 25/1099 (2,3%) vs 4/546 (0,7%), RR = 3,11 (95%CI: 1,09; 8,88), p = 0,0345, NNH = 65 (95%CI: 38; 246),
- obrzęk obwodowy (termin PT): 50/1099 (4,5%) vs 13/546 (2,4%), RR = 1,91 (95%CI: 1,05; 3,49), p = 0,0349, NNH = 47 (95%CI: 26; 255),
- obrzęk płamki żółtej (termin PT): 18/1099 (1,6%) vs 1/546 (0,2%), RR = 8,94 (95%CI: 1,20; 66,81), p = 0,0327, NNH = 69 (95%CI: 44; 161),

- konwulsje (w tym wszystkie typy drgawek; szeroki zakres SMQ): 19/1099 (1,7%) vs 2/546 (0,4%), RR = 4,72 (95%CI: 1,10; 20,19), p = 0,0364, NNH = 74 (95%CI: 44; 228),
- bradykardia (w tym wady i zaburzenia przewodzenia węzła zatokowo-przedsionkowego; szeroki zakres SMQ) w trakcie podawania pierwszych dawek leczenia: 29/1099 (2,6%) vs 2/546 (0,4%), RR = 7,20 (95%CI: 1,73; 30,08), p = 0,0068, NNH = 45 (95%CI: 30; 84).

Warto zaznaczyć, że różnice w częstości występowania niektórych wymienionych powyżej AEs były zaskakująco wysokie: ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej było prawie 9 razy wyższe w grupie pacjentów przyjmujących siponimod w porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo, ryzyko wystąpienia bradykardii było 7 razy wyższe po stronie siponimodu, natomiast ryzyko wystąpienia konwulsji u pacjentów z grupy SIP było 5 razy wyższe.

5.5.8 Nowotwory złośliwe odnotowane jako AEs

W suplemencie do artykułu *Kappos 2018* autorzy przedstawili informacje dotyczące wystąpienia u pacjentów nowotworów złośliwych odnotowanych jako zdarzenia niepożądane – częstość ich występowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Ocena wystąpienia nowotworów złośliwych jako AEs, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie EXPAND.

AEs	SIP, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nowotwory złośliwe - ogółem	23/1099 (2,1%)	14/546 (2,6%)	0,82 (0,42; 1,57) p = 0,5442	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5570
Rak podstawonokomórkowy skóry	12/1099 (1,1%)	7/546 (1,3%)	0,85 (0,34; 2,15) p = 0,7341	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7407
Czerniak in situ	2/1099 (0,2%)	0/546 (0,0%)	2,49 (0,12; 51,70) p = 0,5564	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3461
Nasieniak	2/1099 (0,2%)	0/546 (0,0%)	2,49 (0,12; 51,70) p = 0,5564	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3461
Choroba Bowena	1/1099 (0,1%)	1/546 (0,2%)	0,50 (0,03; 7,93) p = 0,6206	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6520
Rak piersi	1/1099 (0,1%)	1/546 (0,2%)	0,50 (0,03; 7,93) p = 0,6206	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6520
Rak trzonu macicy	1/1099 (0,1%)	0/546 (0,0%)	1,49 (0,06; 36,56) p = 0,8064	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5936
Czerniak błony śluzowej przewodu pokarmowego	1/1099 (0,1%)	0/546 (0,0%)	1,49 (0,06; 36,56) p = 0,8064	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5936

AEs	SIP, n/N (%*)	PBO, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rak płaskonabłonkowy wargi	1/1099 (0,1%)	0/546 (0,0%)	1,49 (0,06; 36,56) p = 0,8064	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5936
Przerzutowy rak gruczołowy płuca	1/1099 (0,1%)	0/546 (0,0%)	1,49 (0,06; 36,56) p = 0,8064	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5936
Rak kolczystokomórkowy skóry	1/1099 (0,1%)	0/546 (0,0%)	1,49 (0,06; 36,56) p = 0,8064	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5936
Rak pęcherza moczowego	0/1099 (0,0%)	1/546 (0,2%)	0,17 (0,01; 4,06) p = 0,2708	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4311
Rak żołądka	0/1099 (0,0%)	1/546 (0,2%)	0,17 (0,01; 4,06) p = 0,2708	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4311
Rak gruczołowy płuca	0/1099 (0,0%)	1/546 (0,2%)	0,17 (0,01; 4,06) p = 0,2708	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4311
Rak gruczołu krokowego	0/1099 (0,0%)	2/546 (0,4%)	0,10 (0,00; 2,07) p = 0,1360	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2151

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podsumowując, nowotwory złośliwe jako AEs odnotowano u 23/1099 (2,1%) w grupie chorych przyjmujących siponimod oraz u 14/546 (2,6%) chorych w grupie otrzymującej placebo, jednak różnice nie były istotne statystycznie – RR = 0,82 (0,42; 1,57), p = 0,5442. W żadnym z wyszczególnionych przypadków wystąpienia nowotworów jako AEs również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Mayzent z dnia 24 marca 2020 roku (*ChPL Mayzent 2020*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są ból głowy (15%) i nadciśnienie tętnicze (12,6%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. Ponadto, częstość występowania każdego działania niepożądanego opiera się na następującej konwencji: 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 ($< 1/10\ 000$).

Tabela 62. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych (*ChPL Mayzent 2020*).

Częstość występowania	Zdarzenie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	Półpasiec
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często	Znamiona barwnikowe
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Limfopenia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy, napady drgawkowe, drżenie
Zaburzenia oka	
Często	Obrzęk płamki żółtej
Zaburzenia serca	
Często	Bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy (pierwszego i drugiego stopnia)

Częstość występowania	Zdarzenie niepożądane
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, biegunka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Bóle kończyny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Obrzęk obwodowy, astenia
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zwiększenie wyników badań czynności wątroby
Często	Zmniejszenie wyników badań czynności płuc

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z SPMS całkowita częstość występowania zakażeń była porównywalna u pacjentów leczonych siponimodem i u pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 49,0% w porównaniu z 49,1%). Jednak zgłoszono zwiększenie częstości występowania zakażeń wirusem półpaśca u pacjentów leczonych siponimodem (2,5%) w porównaniu z placebo (0,7%). W przedłużonej części badania klinicznego III fazy zgłoszono przypadek kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (CM).

Obrzęk plamki żółtej

Obrzęk plamki żółtej był częściej zgłaszany u pacjentów otrzymujących siponimod (1,8%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (0,2%). Choć większość przypadków wystąpiła w ciągu 3 do 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia siponimodem, zgłaszano także przypadki występujące u pacjentów leczonych siponimodem przez ponad 6 miesięcy. Niektórzy pacjenci zgłaszali takie objawy jak nieostre widzenie lub pogorszenie ostrości wzroku, natomiast u innych pacjentów obrzęk plamki żółtej był bezobjawowy i został rozpoznany podczas rutynowego badania okulistycznego. Obrzęk plamki żółtej na ogół zmniejszał się lub ustępował samoistnie po przerwaniu leczenia. Nie oceniano ryzyka nawrotu po wznowieniu leczenia.

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia siponimodem powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Bradykardię zgłaszano u 6,2% pacjentów leczonych siponimodem w porównaniu z 3,1% pacjentów otrzymujących placebo, a blok AV zgłaszano u 1,7% pacjentów leczonych siponimodem w porównaniu z 0,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca obserwuje się w ciągu pierwszych 6 godzin po podaniu dawki leku.

Przemijające, zależne od dawki zmniejszenie częstości akcji serca obserwowano w początkowej fazie podawania leku, a efekt plateau występował po podaniu dawek ≥ 5 mg. Zdarzenia bradyarytmii (bloki AV i zahamowania zatokowe) były wykrywane częściej podczas leczenia siponimodem w porównaniu z placebo.

Większość bloków AV i zahamowań zatokowych występowało po podaniu dawek większych od dawki terapeutycznej wynoszącej 2 mg, ze znacznie większą częstością występowania tych zdarzeń u pacjentów niepoddanych stopniowemu zwiększaniu dawki niż u pacjentów stopniowo zwiększających dawkę do dawki podtrzymującej.

Zmniejszenie częstości akcji serca wywołane siponimodem można odwrócić za pomocą atropiny lub izoprenaliny.

Badania czynności wątroby

U pacjentów z SM leczonych siponimodem zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie zwiększenie aktywności AlAT). W badaniu III fazy u pacjentów z SPMS podwyższone wyniki prób wątrobowych były obserwowane częściej u pacjentów leczonych siponimodem (11,3%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (3,1%), głównie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT/AspAT) i GGT. W większości przypadków zwiększona aktywność wystąpiła w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Aktywność AlAT powróciła do normy w ciągu około 1 miesiąca po przerwaniu leczenia siponimodem.

Ciśnienie krwi

W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z SPMS nadciśnienie tętnicze zgłaszano częściej u pacjentów leczonych siponimodem (12,6%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (9,0%). Leczenie siponimodem powodowało zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi występujące na wczesnym etapie po rozpoczęciu leczenia. Działanie to osiągnęło maksymalne nasilenie po około 6 miesiącach leczenia (ciśnienie skurczowe 3 mmHg, ciśnienie rozkurczowe 1,2 mmHg) i pozostawało stabilne w późniejszym okresie. Działanie to utrzymywało się w miarę kontynuowania leczenia.

Napady drgawkowe

Napady drgawkowe zgłaszano u 1,7% pacjentów leczonych siponimodem w porównaniu z 0,4% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z SPMS.

Działania na układ oddechowy

Podczas leczenia siponimodem obserwowano nieznaczne zmniejszenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1 – ang. *forced expiratory volume in 1 second*) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenku węgla (ang. DLCO – *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*). W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z SPMS w 3. i 6. miesiącu leczenia średnie zmiany w FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej w grupie leczonej siponimodem wyniosły -0,1 l w każdym punkcie czasowym, przy braku zmian w grupie placebo. Te obserwacje wskazywały na nieco większe wartości (średnia zmiana w FEV1 o około 0,15 l w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z zaburzeniami układu oddechowego, takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) lub astma, leczonych siponimodem. Podczas długotrwałego leczenia to zmniejszenie nie przekładało się na klinicznie istotne zdarzenia niepożądane i nie wiązało się ze zwiększeniem liczby zgłaszanych przypadków kaszlu lub duszności.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku Mayzent, zawierającego siponimod, w terapii wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych, zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – bazy *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* – w celu identyfikacji działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej u chorych leczonych siponimodem podawanym doustnie.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2020).

W bazie *EudraVigilance* (*EudraVigilance 2020*) podano informacje o 24 przypadkach wystąpienia zdarzeń niepożądanych (dane na dzień 25 kwietnia 2020 r.). Najczęściej dotyczyły one zaburzeń układu nerwowego (n = 11, 45,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 6, 25,0%), zaburzenia oka (n = 5, 20,8%) oraz zaburzenia psychiczne (n = 4, 23,5%) i zaburzenia wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (ang. *investigations*, n = 4, 16,7%).

Według informacji na portalu *European Medicines Agency* (EMA), do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, związanych z podaniem siponimodu należały bóle głowy oraz nadciśnienie (EMA 2020). Nie odnaleziono informacji o sygnałach bezpieczeństwa dla leku Mayzent w sprawozdaniach komisji PRAC.

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 13 stycznia 2020 r.) odnotowano łącznie 866 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 209 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 3 zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu siponimodu, należały: zaburzenia układu nerwowego (n = 392; 45,3%), zaburzenia ogólne i stany w

miejscu podania (n = 313; 36,1%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 123; 14,2%), urazy, zatrucia oraz komplikacje proceduralne (n = 119, 13,7%), zaburzenia wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (ang. *investigations*, n = 113; 13,0%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 91; 11,2%) oraz zaburzenia psychiczne (n = 81; 9,4%) (FDA 2020a).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) w dokumencie „Highlights Of Prescribing Information”, dotyczącym siponimodu raportowano, że u pacjentów poddanych terapii lekiem jako zdarzenia niepożądane w rozdziale „Adverse Reactions” wystąpiły bóle głowy, nadciśnienie tętnicze oraz zwiększona aktywność enzymów wątrobowych. Dodatkowo, w rozdziale „Warnings And Precautions” zaznaczono, że u przyjmujących lek pacjentów mogą wystąpić: infekcje, obrzęk płamki żółtej, bradykardia oraz opóźniony czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego, a także pogorszenie się czynności płuc, uszkodzenie wątroby, podwyższone ciśnienie krwi oraz ryzyko uszkodzenia płodu w przypadku stosowania leku przez kobiety w ciąży (FDA 2020).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 332 chorych, którym podawano siponimod. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia układu nerwowego (n = 149; 44,9%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 123; 37,0%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 58; 17,5%), zaburzenia wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (ang. *investigations*, n = 43; 13,0%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 39; 11,7%) oraz zaburzenia psychiczne (n = 38; 11,4%) (WHO-UMC 2020).

Data ostatniego dostępu: 29.04.2020 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających siponimod w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SMPS), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (siponimod OR BAF312). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 29.04.2020 r. i otrzymano 12 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 9 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie żadne z odnalezionych rekordów nie spełniło przyjętych kryteriów i nie zostało opisane.

9 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: *Dumitrescu 2019* i *Nandoskar 2017*. Na ich podstawie można stwierdzić, że siponimod charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Do tego lek ten istotnie, o odpowiednio 21% i 24%, redukuje ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności w EDSS (odpowiednio dla 3 i 6 miesięcy), a także zmniejsza roczną częstość rzutów, utratę objętości mózgu oraz aktywność choroby w obrazie MRI. Opisane przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania.

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: *EXPAND* (publikacja *Kappos 2018* oraz doniesienia konferencyjne *Arnold 2019*, *Arnold 2020*, *Benedict 2018*, *Benedict 2018a*, *Benedict 2019*, *Cree 2018*, *Cree 2018a*, *Cutter 2019*, *Cutter 2020*, *Fox 2020*, *Gold 2019*, *Kappos 2019*, *Kappos 2020* i *Vermersch 2019*), oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo siponimodu (SIP) w porównaniu do placebo (PBO), w populacji dorosłych pacjentów (mITT, 1099 vs 546) z wtórną postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS), udokumentowaną progresją EDSS, z wynikiem skali EDSS 3,0-6,5, w okresie obserwacji o medianie 21 miesięcy. Ponadto w abstrakcie *Kappos 2020* przedstawiono także ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w fazie rozszerzonej próby (łączny czas trwania badania ≤ 5 lat – w fazie wyróżniono dwie grupy: CSG, czyli chorych, którzy byli leczeni siponimodem zarówno w fazie podstawowej, jak i rozszerzonej i PSG, czyli pacjentów, którzy w fazie podstawowej otrzymywali placebo, a w fazie rozszerzonej siponimod). Ponad połowa włączonych pacjentów (około 55%) miała wysoki stopień niepełnosprawności w skali EDSS (wynik ≥ 6 punktów), większość (około 60%) stanowiły kobiety i w większości (> 80%) chorzy mieli więcej niż 41 lat. Średni czas od diagnozy MS wynosił około 12 lat. W doniesieniu konferencyjnym i plakacie *Gold 2019* przedstawiono wyniki podgrupy chorych z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem rzutów choroby w ciągu 2 lat poprzedzających badanie lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych (≥ 1 zmian T1 Gd+).

Skuteczność kliniczna

Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności (CDP-3, z ang. 3-month confirmed disability progression). Wśród chorych z **aktywną chorobą** obserwowano istotne zmniejszenie o 31% ryzyka wystąpienia progresji w EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) utrzymującej się przynajmniej 3 miesiące w danym punkcie czasowym przy zastosowaniu siponimodu w porównaniu do placebo: HR =

0,69 (95% CI 0,53; 0,91), $p = 0,0094$. W **populacji ogólnej** badania ryzyko CDP-3 w danym punkcie czasowym było znamienne, o 21% mniejsze w grupie siponimodu w porównaniu do placebo: HR = 0,79 (95% CI: 0,65; 0,95), $p = 0,013$. Wyniki te potwierdziły również przeprowadzone analizy wrażliwości oraz spójne wyniki w predefiniowanych podgrupach chorych, z nieistotnymi wynikami testów interakcji. W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) wykazano, że progresja niepełnosprawności utrzymująca się przynajmniej 3 miesiące była znamienne rzadsza w grupie CSG w porównaniu do grupy PSG ($p = 0,0064$).

Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności (CDP-6, z ang. 6-month confirmed disability progression). W podgrupie pacjentów z **aktywną chorobą** leczonych siponimodem obserwowano znamienne, o 37% zmniejszenie ryzyka CDP-6 w danym punkcie czasowym w porównaniu do placebo: HR = 0,63 (95% CI 0,47; 0,86), $p = 0,0040$. W **populacji ogólnej** badania ryzyko CDP-6 w danym czasie było niższe o 26% w grupie leczonej siponimodem, w porównaniu do kontroli, i różnice te były znamienne statystycznie: HR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,92), $p = 0,0058$. Wnioskowanie potwierdzają spójne wyniki w predefiniowanych podgrupach chorych. W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) wykazano, że progresja niepełnosprawności utrzymująca się przynajmniej 6 miesięcy była istotnie rzadsza w grupie CSG w porównaniu do grupy PSG ($p = 0,0048$). Mediana czasu do wystąpienia CDP-6 nie została osiągnięta dla grupy CSG, natomiast w grupie PSG wyniosła 51,7 miesiąca.

Średnioroczna częstość rzutów choroby (ARR, z ang. annualised relapse rate). W podgrupie chorych z **aktywną chorobą** zastosowanie siponimodu skutkowało istotnym zmniejszeniem wobec placebo średniorocznej częstości rzutów choroby: rate ratio = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,77), $p = 0,0005$. Podobnie, w **populacji ogólnej** średnioroczna częstość rzutów choroby była znamienne, ponad dwukrotnie niższa u chorych leczonych siponimodem, w porównaniu do placebo: 0,07 (95% CI: 0,06; 0,09) vs 0,16 (95% CI: 0,12; 0,21); rate ratio = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,59), $p < 0,0001$. W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) odnotowano istotną, 52% redukcję w ocenie średniorocznej częstości rzutów, która wynosiła w grupie CSG 0,054, a w grupie PSG 0,097 ($p < 0,0001$).

Czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby. W **populacji ogólnej** badania rzutu choroby doświadczyło 11% chorych z grupy siponimodu oraz 19% chorych z grupy placebo – siponimod zmniejszał ryzyko pojawienia się rzutu choroby o 46% w porównaniu do placebo, a różnice te były znamienne statystycznie: HR = 0,54 (95% CI: 0,41; 0,70), $p < 0,0001$.

Czas do 3-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia o co najmniej 20% w teście szybkości chodu (T25FW, z ang. 25-foot walk test). W podgrupie z **aktywną chorobą** ryzyko pogorszenia wyniku testu

T25FW o przynajmniej 20% było niższe w danym punkcie czasowym w grupie siponimodu, ale różnice w porównaniu do placebo w nie osiągnęły znamienności statystycznej: HR = 0,86 (95% CI: 0,68; 1,08); p = 0,1879. Podobnie w **populacji ogólnej**, jak również w podgrupie chorych z wyjściowym EDSS ≤ 5,5 (analiza *post-hoc*) ryzyko to było niższe w przypadku siponimodu, ale różnice nieistotne statystycznie, odpowiednio: HR = 0,94 (95% CI: 0,80; 1,10), p = 0,44 oraz HR = 0,85 (95% CI: 0,65; 1,17), p = 0,1265.

Ocena chodu w skali MSWS-12 (z ang. *Multiple Sclerosis Walking Scale*). Ogółem, w **łączonej populacji**, średnia różnica w zmianie wyniku oceny MSWS-12 w trakcie wszystkich wizyt (ocena do 30 miesięcy) pomiędzy grupą otrzymującą siponimod oraz placebo wyniosła -1,77 (95% CI: -3,59; 0,05), p = 0,057, różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Zmiana objętości ognisk chorobowych w obrazie T2. W podgrupie z **aktywną chorobą** zwiększenie objętości ognisk chorobowych w obrazie T2 było niższe u chorych otrzymujących siponimod, w porównaniu do placebo, w każdym z rozpatrywanych okresów. Różnica pomiędzy grupami w każdej z analiz (miesiące 0-12 oraz 0-24) przekraczała 1000 mm³ i była znamienna statystycznie – w szczególności, różnica odnotowana w miesiącach 12-24 pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła MD = -1161,5 mm³, p < 0,0001. W **populacji ogólnej** badania średnia zmiana od wartości wyjściowej objętości ognisk chorobowych w obrazie T2 pomiędzy 12 a 24 miesiącem wyniosła 183,9 mm³ w grupie siponimodu oraz 879,2 mm³ w grupie placebo, co stanowiło istotną statystycznie różnicę: MD = -695,3 (95% CI: -877,3; -513,3), p < 0,0001. Znamienne różnice między grupami odnotowano także w 12 i 24 miesiącu (p < 0,0001 w obu przypadkach).

Liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2. W podgrupie z **aktywną chorobą** średnia liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 była istotnie mniejsza wśród chorych otrzymujących siponimod (1,1) w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (5,8): rate ratio = 0,197 (95% CI: 0,15; 0,26), p < 0,0001. W **całej analizowanej populacji**, w grupie pacjentów otrzymujących siponimod, średnia liczba nowych lub powiększających się zmian chorobowych w obrazie T2 (0,70 [95% CI: 0,58; 0,84]) była mniejsza niż w grupie otrzymującej placebo 3,60 (95% CI: 3,03; 4,29): rate ratio = 0,19 (95% CI: 0,16; 0,24), p < 0,0001. Prawdopodobieństwo braku nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 było istotnie wyższe wśród chorych otrzymujących siponimod w porównaniu do placebo: RB = 1,53 (95% CI: 1,35; 1,73), NNT = 6 (95%CI: 5; 7), p < 0,0001.

Liczba nowych zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1-zależnym (T1 Gd+). W podgrupie z **aktywną chorobą** przy zastosowaniu siponimodu odnotowano znamienne

mniejszą liczbę nowych zmian T1 Gd+ (0,2) w porównaniu do placebo (1,1): rate ratio = 0,15 (95% CI: 0,10; 0,22), $p < 0,0001$. W **łącznie populacji** w okresie do 24 miesięcy liczba nowych ognisk T1 Gd+ wyniosła 0,08 (95% CI: 0,07; 0,10) w grupie siponimodu i była istotnie, o 86% mniejsza od kontroli – 0,60 (95% CI: 0,47; 0,76): rate ratio = 0,14 (95% CI: 0,10; 0,19), $p < 0,0001$. Prawdopodobieństwo braku nowych zmian T1 Gd+ po zastosowaniu siponimodu było istotnie wyższe niż w grupie placebo: RB = 1,34 (95% CI: 1,25; 1,43), NNT = 5 (95% CI: 4; 6), $p < 0,0001$.

Zmiana objętości mózgu. W podgrupie z **aktywną chorobą**, u chorych otrzymujących siponimod procentowe zmniejszenie objętości mózgu było niższe w porównaniu do placebo w każdym z okresów obserwacji, ale istotne różnice pomiędzy grupami zaobserwowano jedynie dla zmian w okresie pierwszych 12 miesięcy: MD = 0,17, $p = 0,002$. W **populacji ogólnej** badania, w łącznym okresie obserwacji (ocena do 30. miesiąca) średnia utrata objętości mózgu wyniosła 0,50% u chorych otrzymujących siponimod, i była mniejsza niż ta obserwowana w grupie placebo (0,65%); różnice między grupami były istotne: 0,15 (95% CI: 0,07; 0,23), $p = 0,0002$. Siponimod również istotnie zmniejszał utratę objętości istoty szarej mózgu, co wiąże się z narastaniem niepełnosprawności ruchowej i pogorszeniem funkcji poznawczych (zmniejszenie w stosunku do grupy placebo o 88% po roku, oraz o 43% po 2 latach, $p < 0,0001$ dla obu przypadków), a także objętości wzgórza (47% po roku oraz 31% po 2 latach, $p < 0,0001$ w obu przypadkach).

Ocena współczynnika transferu magnetyzacji (wskaźnik zawartości mieliny w mózgowiu) dowodzi, że siponimod w porównaniu do placebo powoduje istotny spadek utraty wartości MTR w czasie w analizowanych obszarach (pozornie prawidłowa tkanka mózgu i istotna biała oraz korowa istota szara). Ponadto poprawia on także wskaźnik odzysku MTR w nowopowstałych zmianach – w grupie SIP wyniósł on -1,321, a w grupie PBO -1,506, a obserwowane różnice były istotne: MD = 0,185 (95% CI: 0,056; 0,314), $p = 0,005$. Może to być spójne z obserwacjami z badań przedklinicznych, gdzie wykazano, że siponimod wpływa na remielinizację.

Czas do progresji w EDSS ≥ 7 punktów. W **populacji ogólnej** mediana czasu do progresji choroby wymagającej korzystania z wózka inwalidzkiego była znamienne wyższa wśród chorych otrzymujących siponimod w porównaniu do placebo: 16,3 vs 12,0 lat (ekstrapolacja); HR = 0,64 (95% CI: 0,41; 1,00), $p = 0,0483$.

Ocena zaburzeń funkcji poznawczych. W podgrupie chorych z **aktywną chorobą** ocenie poddano ryzyko wystąpienia istotnego klinicznie (≥ 4 punkty) pogorszenia funkcji poznawczych w skali SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*) utrzymującego się przez przynajmniej 6 miesięcy. Liczbowo hazard względny dla

porównania siponimodu i placebo był zbliżony do tego obserwowanego w populacji ogólnej, ale wynik nie osiągnął znamienności statystycznej: HR = 0,73 (95% CI: 0,53; 1,01), p = 0,0561. Ogółem, w **populacji ogólnej** badania, różnica wyniku SDMT po 24 miesiącach wskazywała na korzystny efekt siponimodu wobec placebo, i różnice te były znamienne statystycznie: MD = 2,48, p = 0,0004. Po 24 miesiącach, poprawę o 3 oraz o 4 punkty wyniku skali SDMT zaobserwowano u 44,8% oraz 40,8% chorych z grupy siponimodu, oraz u 38,8% i 30,2% chorych z grupy placebo. Siponimod istotnie, o 21,3% zmniejszał ryzyko potwierdzonego, istotnego klinicznie pogorszenia funkcji poznawczych w stosunku do placebo w danym punkcie czasowym: HR= 0,79 (95% CI: 0,65; 0,96), p = 0,0157. Ponadto w doniesieniu *Benedict 2019* podano, że zarówno w 12, jak i 24 miesiącu, a także dla średniej wszystkich wizyt odnotowano różnice istotne na korzyść siponimodu w zmianach wyniku skali SDMT, odpowiednio MD = 1,09 (95% CI: 0,23; 1,94), p = 0,0132, MD = 2,30 (95% CI: 1,11; 3,50), p = 0,0002 i MD = 1,38 (95% CI: 0,58; 2,18), p = 0,0007.

Ocena niepełnosprawności i funkcji poznawczych w ramach złożonego punktu końcowego (CEP, z ang. *composite endpoint*). Ocenę złożonego punktu końcowego obejmującego CDP-6 oraz istotne klinicznie (≥ 4 punktu) pogorszenie funkcji poznawczych (potwierdzone w okresie 6 msc) w skali SDMT przeprowadzono dla **populacji ogólnej** badania. Wynik wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby w zakresie funkcjonalności ruchowej i poznawczej w danym punkcie czasowym u chorych leczonych siponimodem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: HR = 0,75 (95% CI: 0,63; 0,88), p = 0,0008. W większości analizowanych podgrup wyniki były zgodne z populacją ogólną badania. W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) wykazano, że ryzyko pogorszenia SDMT ≥ 4 punktów utrzymujące się przez przynajmniej 6 miesięcy zmniejszyło się w grupie CSG w porównaniu do PSG o 23% (0,77 [0,65; 0,92]), co korespondowało z 62% opóźnieniem dla 25 percentyla, odpowiednio 29,6 vs 18,3 miesiąca (p = 0,0014).

Bezpieczeństwo

Ogółem, zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występowały często. Co najmniej jedno ze zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 88,7% pacjentów z grupy SIP oraz u 81,5% pacjentów z grupy PBO. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń było nieznacznie wyższe w grupie SIP, a różnice były istotne statystycznie: RR = 1,09 (95% CI: 1,04; 1,14), NNH = 14 (95%CI: 10; 29), p = 0,0002. W fazie rozszerzonej badania (*Kappos 2020*) odnotowano, że częstość występowania AEs na 100 pacjento-lat była zgodna z

podstawową fazą próby. Nie poczyniono w czasie jej trwania żadnych nowych obserwacji odnośnie profilu bezpieczeństwa siponimodu.

W przypadku najczęstszych AEs, raportowanych u przynajmniej 5% pacjentów w każdej z badanych grup, w większości raportowanych zdarzeń nie wystąpiły różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami. Wyjątek stanowiły nudności: 6,7% vs 3,5%: RR = 1,93 (95%CI: 1,18; 3,17), NNH = 31 (95%CI: 19; 90), p = 0,0088 oraz podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej: 5,9% vs 1,5% : RR = 4,04 (95%CI: 1,95; 8,35), NNH = 23 (95%CI: 17; 37), p = 0,0002.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały niezbyt często: 17,9% w grupie SIP vs 15,2% w grupie PBO, a różnice nie były istotne statystycznie: RR = 1,18 (95%CI: 0,93; 1,49); p = 0,1693. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które raportowano u przynajmniej 0,5% pacjentów w każdej z badanych grup również nie wykazywały istotnych statystycznie różnic. Wyjątek stanowiło ryzyko wystąpienia rzutów choroby, które było istotnie mniejsze w grupie przyjmującej siponimod w porównaniu do grupy otrzymującej placebo: 0,2% vs 1,3%, RR = 0,14 (95%CI: 0,03; 0,68), NNT = 91 (95%CI: 49; 811), p = 0,0147.

W grupie leczonej siponimodem 7,6% pacjentów przerwało leczenie z powodu AEs, natomiast w grupie otrzymującej placebo – 5,1% pacjentów; różnice nie były istotne statystycznie: RR = 1,49 (95%CI: 0,98; 2,26), p = 0,0596. Podobnie, znamienych różnic nie odnotowano w przypadku ciężkich AEs prowadzących do zakończenia leczenia: 3,3% vs 2,4%, RR = 1,38 (95%CI: 0,74; 2,57), p = 0,3177 oraz w przypadku nieciężkich AEs, prowadzących do zakończenia leczenia: 4,4% vs 2,7%: RR = 1,59 (95%CI: 0,90; 2,81), p = 0,1113.

Częstość raportowanych zgonów była bardzo niska – w obu grupach odnotowano po 4 przypadki zgonów. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,50 (95%CI: 0,12; 1,98), p = 0,3212.

W przypadku kardiologicznych zdarzeń niepożądanych, raportowano spadek akcji serca, bradykardię oraz bradykardię zatokową. Spośród całej populacji badanych, co najmniej jedno z tych zdarzeń wystąpiło u 6% pacjentów otrzymujących siponimod oraz u 3% pacjentów przyjmujących placebo. Aby zmniejszyć ryzyko nadmiernego spadku spoczynkowej akcji serca u pacjentów przyjmujących siponimod, w trakcie pierwszych 6-ciu dni badania dawka przyjmowanej przez chorych interwencji była stopniowo zwiększana od 0,25 mg do dawki docelowej 2,0 mg. Po 7 dniach (przy osiągniętej dawce docelowej 2

mg) w grupie SIP spadek średnich pomiarów akcji serca był znacznie mniejszy w porównaniu do pierwszego dnia stosowania leku. Różnice w stosunku do grupy PBO były również zauważalnie mniejsze, co wskazywało na adaptację pacjentów na stopniowe zwiększanie dawki leku.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, powiązаныmi z podaniem modulatora receptora S1P w obu grupach były zdarzenia z kategorii infekcje i zakażenia pasożytnicze. Raportowano je u prawie połowy pacjentów: 49,0% vs 49,1%, RR = 1,00 (95%CI: 0,90; 1,11), p = 0,9879. Różnice nie były istotne statystycznie. Zdarzeniami, które występowały statystycznie istotnie częściej u chorych przyjmujących siponimod były: zdarzenia, przy których następuje konieczność przeprowadzenia badań diagnostycznych wątroby i oceny objawów (ang. *Liver-related investigations, signs and symptoms*; szeroki zakres SMQ): 12,3% vs 3,8%, RR = 3,19 (95%CI: 2,04; 5,00), p < 0,0001, NNH = 12 (95%CI: 10; 17), nadciśnienie tętnicze (wąski zakres SMQ): 12,5% vs 9,2%, RR = 1,36 (95%CI: 1,00; 1,85), p = 0,0491, NNH = 31 (95%CI: 16; 503), półpasiec (termin PT): 2,3% vs 0,7%, RR = 3,11 (95%CI: 1,09; 8,88), p = 0,0345, NNH = 65 (95%CI: 38; 246), obrzęki obwodowe (termin PT): 4,5% vs 2,4%, RR = 1,91 (95%CI: 1,05; 3,49), p = 0,0349, NNH = 47 (95%CI: 26; 255), obrzęk plamki żółtej (termin PT): 1,6% vs 0,2%, RR = 8,94 (95%CI: 1,20; 66,81), p = 0,0327, NNH = 69 (95%CI: 44; 161), konwulsje (w tym wszystkie typy drgawek; szeroki zakres SMQ): 1,7% vs 0,4%, RR = 4,72 (95%CI: 1,10; 20,19), p = 0,0364, NNH = 74 (95%CI: 44; 228), bradykardia (w tym wady i zaburzenia przewodzenia węzła zatokowo-przedsionkowego; szeroki zakres SMQ) w trakcie podawania pierwszych dawek leczenia: 2,6% vs 0,4%, RR = 7,20 (95%CI: 1,73; 30,08), p = 0,0068, NNH = 45 (95%CI: 30; 84) – odpowiednio dla grup SIP vs PBO.

Nowotwory złośliwe jako zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 2,1% w grupie SIP oraz u 2,6% w grupie PBO, różnice nie były istotne statystycznie – RR = 0,82 (0,42; 1,57), p = 0,5442. Ponadto, w żadnym z wyszczególnionych przypadków wystąpienia nowotworów jako AEs nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Tabelaryczne podsumowanie wyników

W tabeli poniżej podsumowano główne wyniki badania *EXPAND* (z oceny bezpieczeństwa przedstawiono ogólne kategorie AEs, a poszczególne zdarzenia niepożądane wypisywano, jeśli różnice między analizowanymi grupami były znamienne) – pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 63. Podsumowanie głównych wyników, siponimod vs placebo, populacja z aktywną chorobą i populacja ogólna, badanie EXPAND.

Punkt końcowy	SIP, n/N (%) lub średnia zmiana (95% CI)/N	PBO, n/N (%) lub średnia zmiana (95% CI)/N	Parametr (95% CI), p
Populacja z aktywną chorobą			
CDP-3	bd./516	bd./263	HR = 0,69 (95% CI 0,53; 0,91), p = 0,0094
CDP-6	bd./516	bd./263	HR = 0,63 (95% CI: 0,47; 0,86), p = 0,0040
ARR	81/516 (15,7%)	63/263 (23,9%)	Rate Ratio = 0,54 (0,39; 0,77), p = 0,0005
Czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby	bd.	bd.	bd.
Czas do 3-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia o co najmniej 20% w teście szybkości chodu (T25FW)	215/515 (41,7%)	120/263 (45,6%)	HR = 0,86 (0,68; 1,08), p = 0,1879
Zmiana od wartości wyjściowej objętości ognisk chorobowych w obrazie T2 pomiędzy 12 a 24 miesiącem [mm ³]	bd.	bd.	MD = -1161,5, p < 0,0001
Średniej liczba nowych lub powiększających się zmian chorobowych w obrazie T2	1,1 (bd.) [^] /474	5,8 (bd.) [^] /244	Rate Ratio = 0,197 (0,15; 0,26), p < 0,0001
Średnia liczby nowych zmian ulegających wzmocnieniu w obrazie MRI po podaniu kontrastu gadolinowego (zmiany T1 Gd+)	0,2 (bd.) [^] /474	1,1 (bd.) [^] /244	Rate Ratio = 0,15 (0,10; 0,22), p < 0,0001
Średnia zmiana objętości mózgu w miesiącach 0-12 [%]	-0,39 (bd.)/431	-0,56 (bd.)/222	MD = 0,17, p = 0,002
Ogólna populacja badania			
CDP-3	288/1096 (26%)	173/545 (32%)	HR = 0,79 (0,65; 0,95); p = 0,013
CDP-6	218/1096 (20%)	139/545 (26%)	HR = 0,74 (0,60; 0,92), p = 0,0058
ARR	0,07 (0,06; 0,09) [^] /1099	0,16 (0,12; 0,21) [^] /546	Rate Ratio = 0,45 (0,34; 0,59); p < 0,0001
Czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby	113/1061 (11%)	100/528 (19%)	HR = 0,54 (0,41; 0,70), p < 0,0001
Czas do 3-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia o co najmniej 20% w teście szybkości chodu (T25FW)	432/1087 (40%)	225/543 (41%)	HR = 0,94 (0,80; 1,10), p = 0,44

Punkt końcowy	SIP, n/N (%) lub średnia zmiana (95% CI)/N	PBO, n/N (%) lub średnia zmiana (95% CI)/N	Parametr (95% CI), p
Zmiana wyniku oceny MSWS-12 w trakcie wszystkich wizyt (ocena do 30 miesięcy) [punkty]	2,69 (1,46; 3,92)/1022	4,46 (2,82; 6,10)/516	MD = -1,77 (-3,59; 0,05), p = 0,057
Zmiana od wartości wyjściowej objętości ognisk chorobowych w obrazie T2 pomiędzy 12 a 24 miesiącem [mm ³]	183,9 (53,8; 314,0)/995	879,2 (711,6; 1046,8)/495	ND = -695,3 (-877,3; -513,3), p < 0,0001
Średniej liczba nowych lub powiększających się zmian chorobowych w obrazie T2	0,70 (0,58; 0,84)^/1099	3,60 (3,03; 4,29)^/546	Rate Ratio = 0,19 (0,16; 0,24), p < 0,0001
Średnia liczby nowych zmian ulegających wzmocnieniu w obrazie MRI po podaniu kontrastu gadolinowego (zmiany T1 Gd+)	0,08 (0,07; 0,10)^/996	0,60 (0,47; 0,76)^/496	Rate Ratio = 0,14 (0,10; 0,19), p < 0,0001
Średnia zmiana objętości mózgu ze wszystkich wizyt (do 30. miesiąca) [%]	-0,50% (-0,55%; -0,44%)/894	-0,65% (-0,72%; -0,58%)/436	MD = 0,15 (0,07; 0,23), p = 0,0002
Czas do progresji w EDSS ≥ 7 punktów [lata]	16,3^^	12,0^^	HR = 0,64 (95% CI: 0,41; 1,00), p = 0,0483
AEs ogółem	975/1099 (88,7%)	445/546 (81,5%)	RR = 1,09 (1,04; 1,14), p = 0,0002; RD = 0,07 (0,03; 0,11), NNH = 14 (10; 29), p = 0,0002
Ciężkie AEs	197/1099 (17,9%)	83/546 (15,2%)	1,18 (0,93; 1,49), p = 0,1693
Nudności	74/1099 (6,7%)	19/546 (3,5%)	RR = 1,93 (1,18; 3,17), p = 0,0088; RD = 0,03 (0,01; 0,05), NNH = 31 (19; 90), p = 0,0028
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	65/1099 (5,9%)	8/546 (1,5%)	RR = 4,04 (1,95; 8,35), p = 0,0002; RD = 0,04 (0,03; 0,06), NNH = 23 (17; 37), p < 0,0001
Ciężki rzuty stwardnienia rozsianego	2/1099 (0,2%)	7/546 (1,3%)	RR = 0,14 (0,03; 0,68), p = 0,0147; RD = -0,01 (-0,02; 0,00) NNH = 91 (49; 811) p = 0,0273
Zakończenie leczenia z powodu AEs- ogółem	84/1099 (7,6%)	28/546 (5,1%)	RR = 1,49 (0,98; 2,26), p = 0,0596
Zakończenie leczenia z powodu SAEs	36/1099 (3,3%)	13/546 (2,4%)	RR = 1,38 (0,74; 2,57), p = 0,3177

Punkt końcowy	SIP, n/N (%) lub średnia zmiana (95% CI)/N	PBO, n/N (%) lub średnia zmiana (95% CI)/N	Parametr (95% CI), p
Zakończenie leczenia z powodu AEs nie będących ciężkimi	48/1099 (4,4%)	15/546 (2,7%)	RR = 1,59 (0,90; 2,81), p = 0,1113
Zgony	4/1099 (0,4%)	4/546 (0,7%)	RR = 0,50 (0,12; 1,98), p = 0,3212
AEs charakterystycznych dla modulatorów receptora S1P-zdarzenia, przy których następuje konieczność przeprowadzenia badań diagnostycznych wątroby i oceny objawów	135/1099 (12,3%)	21/546 (3,8%)	RR = 3,19 (2,04; 5,00), p < 0,0001; RD = 0,08 (0,06; 0,11) NNH = 12 (10; 17) p < 0,0001
AEs charakterystycznych dla modulatorów receptora S1P-nadciśnienie tętnicze (wąski zakres SMQ)	137/1099 (12,5%)	50/546 (9,2%)	RR = 1,36 (1,00; 1,85), p = 0,0491; RD = 0,03 (0,00; 0,06) NNH = 31 (16; 503) p = 0,0370
AEs charakterystycznych dla modulatorów receptora S1P-półpasiec (termin PT)	25/1099 (2,3%)	4/546 (0,7%)	RR = 3,11 (1,09; 8,88), p = 0,0345; RD = 0,02 (0,00; 0,03) NNH = 65 (38; 246) p = 0,0078
AEs charakterystycznych dla modulatorów receptora S1P-obrzęk obwodowy (termin PT)	50/1099 (4,5%)	13/546 (2,4%)	RR = 1,91 (1,05; 3,49), p = 0,0349; RD = 0,02 (0,00; 0,04) NNH = 47 (26; 255) p = 0,0167
AEs charakterystycznych dla modulatorów receptora S1P-obrzęk płamki żółtej (termin PT)	18/1099 (1,6%)	1/546 (0,2%)	RR = 8,94 (1,20; 66,81), p = 0,0327; RD = 0,01 (0,01; 0,02) NNH = 69 (44; 161) p = 0,0006
AEs charakterystycznych dla modulatorów receptora S1P-konwulsje (w tym wszystkie typy drgawek; szeroki zakres SMQ)	19/1099 (1,7%)	2/546 (0,4%)	RR = 4,72 (1,10; 20,19), p = 0,0364; RD = 0,01 (0,00; 0,02) NNH = 74 (44; 228) p = 0,0038
AEs charakterystycznych dla modulatorów receptora S1P-bradykardia (w tym wady i zaburzenia przewodzenia węzła zatokowo-przedsionkowego; szeroki zakres SMQ) w trakcie podawania pierwszych dawek leczenia	29/1099 (2,6%)	2/546 (0,4%)	RR = 7,20 (1,73; 30,08), p = 0,0068; RD = 0,02 (0,01; 0,03) NNH = 45 (30; 84) p < 0,0001
Nowotwory złośliwe	23/1099 (2,1%)	14/546 (2,6%)	RR = 0,82 (0,42; 1,57), p = 0,5442

[^] średnia (95% CI);

^{^^} mediana.

10 Dyskusja

Stwardnienie rozsiane (MS, z ang. *multiple sclerosis*) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nie do końca poznanej etiologii. Uważa się, że podłoże schorzenia stanowi proces zapalny oraz destrukcja włókien nerwowych. Wraz z czasem trwania choroby zdolność do naprawy uszkodzeń mieliny zostaje utracona, doprowadzając do ekspozycji aksonu i podatności na uszkodzenia (Członkowska 2019, MStrust 2018a). Powyższe mechanizmy doprowadzają do manifestacji klinicznej MS, która zazwyczaj pojawia się u młodych osób (20-40 lat) najczęściej w postaci zaburzeń czucia w obrębie kończyn. Ponadto, wśród początkowych objawów często obserwuje się m.in. zaburzenia widzenia (z utratą wzroku), ostre zapalenie rdzenia kręgowego oraz dolegliwości bólowe. Przebieg choroby jest zmienny i ciężki do przewidzenia (Członkowska 2019). Wyróżnia się cztery główne podtypy MS. Przedmiotem niniejszego raportu jest postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego (SPMS). Wyjątkowo u pacjentów przez wiele lat obserwowane są rzuty choroby i okresy remisji (postać rzutowo-remisyjna [RRMS]), z czasem jednak pojawia się stopniowe i stałe pogarszanie się stanu neurologicznego oraz progresja niepełnosprawności nie związana z rzutami. Konwersja do postaci wtórnie postępującej wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, wynikającym przede wszystkim z ograniczonych możliwości terapeutycznych (Członkowska 2019, Lublin 1996).

Jedyną skuteczną metodą postępowania u pacjentów z MS jest wdrożenie terapii modyfikujących przebieg choroby (DMT). Dostępnych jest coraz więcej leków o wysokiej skuteczności, należy jednak zwrócić uwagę, że większość technologii dedykowanych jest dla postaci RRMS. Przeciwnie, w przypadku pacjentów z SPMS korzyści ze stosowania najnowszych terapii lekowych są umiarkowane i zazwyczaj ukierunkowane na leczenie fazy choroby z nakładającymi się rzutami. Do leczenia SPMS zaleca się stosowanie interferonów (IFN β -1a, IFN β -1b) w przypadku nakładających się rzutów oraz mitoksantronu. Co więcej większość ekspertów rekomenduje przerwanie terapii DMT, gdy u chorego rozwinię się postać SPMS bez aktywności klinicznej wyrażanej nakładającymi się rzutami choroby (ECTRIMS/EAN 2018, AAN 2018). Interferony nie są obecnie refundowane w warunkach polskich we wskazaniu SPMS. Natomiast w przypadku mitoksantronu istnieje prawdopodobna możliwość finansowania ze środków publicznych w ramach grupy JPG (A36 choroby demielinizacyjne), niemniej jego wskazania rejestracyjne (leczenie pacjentów z wysoce aktywną, nawracającą postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością, w sytuacji, gdy nie ma innych możliwości leczenia) wskazują na zastosowanie w chorobie nawrotowej.

Zaznaczyć przy tym trzeba, że terapia mitoksantronem wiąże się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, w którym na pierwszy plan wysuwają się ciężkie przypadki powikłań związanych z uszkodzeniem mięśnia sercowego, co wynika z podobieństwa budowy do innych antracyklin, jak i zwiększone ryzyko rozwoju białaczek w przypadku długotrwałego leczenia (*EUnetHTA 2020a, Paul 2007, Boneschi 2013*). Wątpliwa jest także skuteczność tego leku w terapii SPMS. Jak stwierdzono w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Neurologicznego odnośnie leczenia stwardnienia rozsianego (*PTN 2016*), ograniczone wyniki randomizowanego badania wykazały skuteczność mitoksantronu w leczeniu SPMS, ale nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie korzyści klinicznej wśród chorych z SPMS bez nakładających się rzutów (*Hartung 2002*). Z kolei w badaniu na małej grupie pacjentów z pogarszającym się przebiegiem SPMS, wśród których stosowano mitoksantron przez 2 lata nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie skali sprawności EDSS w czasie leczenia i rok po zakończeniu terapii (*Khatri 2006*). Niektórzy autorzy podnoszą natomiast, że mitoksantron mógłby znaleźć zastosowanie wśród pacjentów w przejściowym okresie pomiędzy RRMS i SPMS (*PTN 2016, Wawrzyniak 2020*). Jednak najnowsze dane z Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym – RejSM (*Brola 2019*) wskazują, że aktywne leczenie w Polsce, głównie z udziałem interferonu beta i mitoksantronu otrzymuje niewielki odsetek chorych z SPMS (14,1%), co potwierdza zasadność przyjęcia leczenia objawowego jako właściwego komparatora w niniejszej analizie.

Na niezasadność uwzględnienia mitoksantronu jako technologii opcjonalnej wobec siponimodu wskazuje również raport *EUnetHTA*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania siponimodu w populacji pacjentów z aktywną postacią wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego. Jak podkreślono w raporcie, bardzo szczątkowe dowody naukowe o skuteczności mitoksantronu, pochodzące z badania *MIMS* (*Hartung 2002*), uwzględniającego pacjentów z pogorszeniem RRMS (*worsening relapsing-remitting multiple sclerosis*) lub SPMS, ogranicza dodatkowo fakt, że terapia z jego udziałem jest związana z dużym ryzykiem pojawienia się kardiotoksyczności i białaczki. Ponadto podkreślono, że mitoksantron jest wskazany tylko u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, dla których nie ma już alternatywnych opcji leczenia, zgodnie z dokumentami EMA (*EMA 2016*). Biorąc pod uwagę powyższe, w raporcie *EUnetHTA* wykluczono mitoksantron z listy komparatorów (*EUnetHTA 2020*). Autorzy niniejszego raportu zweryfikowali informacje przedstawione w raporcie *EUnetHTA* odnośnie dostępności dowodów naukowych z badań z randomizacją oceniających stosowanie mitoksantronu u pacjentów z wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym i odnaleźli jedynie 3 badania: *Edan 1997, Hartung 2002* i *van de Wyngaert 2001* (opis przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zamieszczono w załączniku). W dwóch pierwszych nie przedstawiono osobnych danych dla pacjentów z SPMS. Trzecie prezentowało z kolei porównanie mitoksantronu z metyloprednizolonem, a opisywane w nim punkty końcowe

nie odpowiadały tym w badaniu dla siponimodu, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator (nawet uznając metyloprednizolon za równoważny z placebo). Dowodzi to, że wnioski autorów raportu *EUnetHTA* odnośnie ograniczonych dowodów naukowych dla mitoksantronu i wykluczenia go z grona komparatorów pozostają wciąż aktualne.

Obecnie w Polsce dostępne są dwa programy lekowe dedykowane do leczenia pacjentów z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego, jednak przejście w postać wtórnie postępującą stanowi kryterium wykluczenia z udziału w programie. Wobec powyższego, zidentyfikowanie skutecznych terapii leczniczych przeznaczonych dla chorych z SPMS stanowi istotną niezaspokojoną potrzebę chorych i główny priorytet dla światowych organizacji badawczych nad MS (*MZ 20/12/2019*).

Proponowany program lekowy stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę pacjentów chorych na wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego. Program przewiduje leczenie siponimodem pacjentów z rozpoznaniem SPMS oraz aktywnością choroby w ocenie klinicznej lub radiologicznej. Siponimod, poprzez selektywne działanie na receptory S1P prowadzi do zahamowania jego pobudzenia i redukcji uwalniania limfocytów z tkanki limfoidalnej, co zapobiega ich przechodzeniu do OUN. Efektem działania leku jest zmniejszenie stanu zapalnego w układzie nerwowym. Dzięki zdolności do swobodnego przenikania przez barierę krew-mózg siponimod wpływa ochronnie na neurodegenerację synaptyczną i promuje remielinizację komórek. Niniejsza analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania siponimodu w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno duże badanie oceniające siponimod w ramach terapii wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego – randomizowaną próbę kliniczną *EXPAND* (opisaną w publikacji *Kappos 2018*). Wieloośrodkowe badanie stanowiło próbę III fazy z podwójnym zaślepieniem, przeprowadzoną w układzie równoległym, z kontrolą placebo. Po zakończeniu głównej fazy badania z zaślepieniem, zaplanowano przeprowadzenie rozszerzonej fazy *open-label*, podczas której pacjenci otrzymywali wyłącznie ocenianą interwencję. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas do stwierdzenia 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS (CDP-3). Wśród dodatkowych punktów końcowych uwzględnionych w badaniu wyróżniono: czas do pogorszenia wyniku testu chodu (T25FW), zmiana aktywności choroby w obrazie MRI, zmiana objętości mózgu oraz czas do wystąpienia potwierdzonej 6 miesięcy progresji niepełnosprawności w EDSS (CDP-6) oraz zaburzenia funkcji poznawczych. W badaniu oceniano również częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń związanych ze stosowaniem modulatorów receptora S1P. W doniesieniu konferencyjnym dotyczącym badania *EXPAND* (*Gold 2019*) odnaleziono dane dotyczące

analizy w podgrupie chorych z aktywną chorobą, definiowaną jako obecność rzutów choroby w ciągu 2 lat przed badaniem, lub wyjściowa obecność ≥ 1 zmiany ulegającej wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie T1 zależnym (T1 Gd+).

Ogółem, wyniki przedstawione w publikacji *Kappos 2018* wskazują, że siponimod może stanowić korzystną opcję terapeutyczną dla pacjentów z SPMS odpowiadając za poprawę kliniczną i radiologiczną (MRI). W populacji chorych zakwalifikowanych do badania wykazano, że oceniana interwencja istotnie opóźnia progresję niepełnosprawności w skali EDSS potwierdzoną w okresie 3 miesięcy jak i 6 miesięcy. Powyższy efekt osiągnięty po leczeniu siponimodem był obserwowany także w analizie wrażliwości oraz predefiniowanych podgrupach chorych. Nie wykazano znamienych różnic w ocenie testu chodu (T25FW) pomiędzy analizowanymi grupami. Nieśpójność pomiędzy uzyskanymi wynikami CDP i T25FW mogą wynikać z tego, że w teście chodu ocenianym parametrem jest szybkość poruszania się, a w EDSS ocenie poddany jest maksymalny dystans. Według danych literaturowych test T25FW znajduje zastosowanie wśród chorych z rzutową postacią MS o niższej wyjściowej punktacji w skali EDSS (*Kragt 2006*, *Rudick 2009*), a nie wśród pacjentów wymagających pomocy w poruszaniu się (6 pkt w skali EDSS). Mediana wyjściowej punktacji w skali EDSS wśród pacjentów włączonych do badania *EXPAND* wynosiła 6,0 w obu analizowanych grupach. Większość pacjentów już w momencie kwalifikacji do badania poruszało się z pomocą np. laski, dlatego wydaje się, że zastosowanie testu chodu w ich przypadku może mieć ograniczoną wiarygodność (*Tanigawa 2017*). W badaniu *EXPAND* wykazano istotną poprawę w zakresie zmian ocenianych w MRI, w tym aktywności choroby oraz zmian objętości mózgu wśród chorych otrzymujących siponimod w porównaniu do placebo. Zaobserwowano znamienne mniejszy przyrost objętości zmian chorobowych wśród pacjentów poddanych terapii siponimodem w porównaniu do placebo. Podobne obserwacje dotyczyły nowo pojawiających się zmian aktywnych w OUN. W oparciu o uzyskane wyniki badania *EXPAND* wydaje się, że siponimod wpływa zarówno na aspekt zapalny, jak i neurodegeneracyjny stwardnienia rozsianego. Efekt siponimodu w tej podgrupie chorych z aktywnością choroby w większości przypadków wskazywał taką samą istotność jak w populacji ogólnej, przy liczbowo większym efekcie (dotyczyło to analizy CDP-3, CDP-6 oraz zmian objętości ognisk chorobowych w obrazie T2). Ponadto zaobserwowano, że siponimod powoduje istotny spadek utraty wartości współczynnika transferu magnetyzacji, co jest spójne z badaniami przedklinicznymi, gdzie wykazano, że lek wpływa na remielinizację. Natomiast długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa (do 5 lat) wykazała, że obserwowane wyniki utrzymują się w czasie, jak i uwidoczniła korzyści płynące z wczesnego rozpoczęcia terapii siponimodem.

Profil bezpieczeństwa siponimodu obserwowany w badaniu *EXPAND* nie odbiegał od obserwowanego w innych badaniach dotyczących modulatorów receptora S1P, nie stwierdzono żadnych nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej spotykanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanym obserwowanym z podobną częstością w obu analizowanych grupach był ból głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie dróg moczowych i upadki. Zgodnie z oczekiwaniami, leczenie siponimodem, którego mechanizm działania oparty jest na modulacji receptora S1P, wiązało się z częstszym występowaniem półpaśca (2,3% vs 0,7%), obrzęku płamki żółtej (1,6% vs 0,2%), obrzęków obwodowych (4,5% vs 2,4%), nadciśnienia tętniczego (12,5% vs 9,2%), drgawek (1,7% vs 0,4%), podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych (12,3% vs 3,8%) i bradykardii (2,6% vs 0,4%). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona pomiędzy grupami i nie różniła się znamienne. W grupie chorych otrzymujących siponimod częściej przerywano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (zarówno ciężkich jak i nieciężkich), ale obserwowane różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie odnotowano również, aby obie terapie różniły się między sobą w zakresie ryzyka zgonu oraz częstości występowania nowotworów złośliwych.

11 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją (próbę EXPAND) w którym oceniono skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania siponimodu u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego – niemniej jednak, próba EXPAND była badaniem bardzo dobrej jakości, prowadzonym w układzie podwójnego zaślepienia z kontrolą placebo, przeprowadzonym w stosunkowo licznej populacji (łącznie 1651 pacjentów); zaznaczyć też trzeba, że część wyników próby nie pochodzi z publikacji pełnotekstowej, ale doniesień konferencyjnych (abstraktów czy też posterów i prezentacji do nich);
- Do badania EXPAND włączano pacjentów bez względu na obecność cech klinicznych lub radiologicznych aktywności choroby, niemniej wyniki w populacji zgodnej z ostatecznymi zapisami rejestracyjnymi i projektem programu lekowego, tj. z aktywnością choroby potwierdzoną występowaniem rzutów choroby w ciągu 2 lat poprzedzających badanie lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych (≥ 1 zmian T1 Gd+) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym i plakacie Gold 2019;
- Pacjenci od 6 miesięcy mieli możliwość przejścia odślepienia i rozpoczęcia leczenia ratunkowego (w tym stosowania siponimodu open-label) po wystąpieniu CDP-6, i z opcji tej skorzystało istotnie więcej pacjentów z grupy placebo (17%) vs 11% w grupie siponimodu – jako, że analizę wyników przeprowadzono zgodnie z losowym przydziałem do interwencji, obecność w grupie placebo osób otrzymujących siponimod mogła zmniejszać moc badania do wykazania istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie drugorzędowych punktów końcowych;
- Autorzy badania RCT jako jedno z ograniczeń wskazują krótszy niż w większości badań nad SPMS czas trwania fazy z podwójnym zaślepieniem (mediana ekspozycji na lek 18 miesięcy) – pomimo niewątpliwie wykazanego efektu siponimodu na ocenę CDP-3 oraz CDP-6, taki okres obserwacji nie pozwala na pewną ocenę utrzymywania się korzystnego efektu terapeutycznego siponimodu w porównaniu do placebo w dłuższym okresie czasu – prowadzona jest jednak dalsza obserwacja w badaniu EXPAND w ramach fazy otwartej;
- Kolejnym ograniczeniem może być wpływ wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg choroby (DMT) na późniejszą kwalifikację pacjentów do podgrup wyróżnionych na podstawie liczby rzutów choroby w latach poprzedzających badanie – co prawda rzeczywisty wpływ takiej terapii na obserwowane wyniki nie jest znany, autorzy podjęli jednak retrospektywnie próbę oceny rocznej częstości rzutów choroby w zależności od stosowanego wcześniej leczenia, i stwierdzono podobne liczbowo wyniki w grupach otrzymujących DMT przez co najmniej 1 miesiąc w ciągu 2

lat przed randomizacją (n = 955) oraz nie otrzymujących DMT w ciągu 2 lat przed randomizacją (n = 696): ARR = 0,33 vs ARR = 0,35.

12 Wnioski końcowe

Przejsie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w formę wtórnie postępującą wiąże się z postępującą progresją niepełnosprawności, nie związaną z rzutami choroby. Pomimo coraz większej dostępności nowych opcji w leczeniu stwardnienia rozsianego, w polskich warunkach brak jest możliwości zastosowania leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu SPMS, co wiąże się z niezaspokojoną potrzebą medyczną u tych pacjentów. Siponimod jest doustnym, czynnościowym antagonistą receptorów sfingozyno-1-fosforanu (S1P) na limfocytach, który zapobiegając ich wyjściu z węzłów chłonnych i zmniejszając ponowne krążenie limfocytów T w ośrodkowym układzie nerwowym, ogranicza tam stan zapalny.

Siponimod stosowany w populacji chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby w ocenie klinicznej lub radiologicznej, w porównaniu do placebo wpływa na znamienne zmniejszenie ryzyka potwierdzonej progresji niepełnosprawności w skali EDSS, zapewniając także kontrolę klinicznej aktywności choroby (istotnie zmniejszenie średniorocznej częstości rzutów oraz wydłużenie czasu do pierwszego rzutu choroby) oraz aktywności w ocenie MRI (istotnie mniej nowych lub powiększających się ognisk w obrazie T2 lub mniej nowych Gd+ w T1). Zaobserwowano także mniej ubytek objętości mózgu w grupie siponimodu oraz znamienne mniejsze ryzyko istotnego klinicznie upośledzenia funkcji poznawczych. Profil bezpieczeństwa siponimodu jest charakterystyczny dla tej klasy leków. Nie stwierdzono by w istotny sposób zwiększał ryzyko pojawienia się ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, zgonu lub nowotworów złośliwych.

Siponimod jest skuteczną opcją terapeutyczną we wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego, opóźniając postęp upośledzenia ruchowego pacjenta oraz zapewniając kontrolę aktywności klinicznej i radiologicznej choroby, zachowując przy tym akceptowalny poziom bezpieczeństwa. Opóźniając progresję niepełnosprawności pozwala utrzymać samodzielność pacjentów w dłuższym okresie, co może przekładać się na korzyści zarówno indywidualne, jak i społeczne.

13 Załączniki

13.1 Dodatkowe wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych – mitoksantron w populacji pacjentów z SPMS

Jak odnotowano w rozdziale dotyczącym doboru komparatorów w analizie problemu decyzyjnego (*APD Mayzent 2020*), w datowanym na 3 marca 2020 r. raporcie EUnetHTA dla siponimodu w populacji pacjentów z aktywną postacią wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego wskazano, że mitoksantron ostatecznie nie jest odpowiednim komparatorem dla siponimodu w leczeniu SPMS. Ponadto przedstawiono dostępne dowody kliniczne dla mitoksantronu w tym wskazaniu, odnosząc się tylko do jednego badania *MIMS*, którego jedynie część populacji stanowili pacjenci z SPMS (*EUnetHTA 2020*). Aby zweryfikować informacje na temat dostępności dowodów naukowych z badań z randomizacją oceniających stosowanie mitoksantronu u pacjentów z wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym w ramach niniejszej analizy przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie z wykorzystaniem specyficznej strategii w bazach Pubmed, Embase oraz Cochrane. W wyniku wykonanego 27 kwietnia 2020 r. wyszukiwania uzyskano łącznie 505 trafień: 95 w Pubmed, 314 w Embase i 96 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 127 duplikatów. Zastosowaną strategię wraz z liczbą trafień dla poszczególnych zapytań zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 64. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	mitoxantrone[all]	6214
2	multiple sclerosis[all]	88416
3	(#1 AND #2)	594
4	randomized controlled trial[pt]	505394
5	random allocation[mh]	102615
6	random*[tiab]	1123080
7	controlled[tiab]	764298
8	(#4 OR #5 OR #6 OR #7)	1728410
9	(#3 AND #8)	95

Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'mitoxantrone'/exp AND [embase]/lim	22628

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
2	'multiple sclerosis'/exp AND [embase]/lim	116263
3	#1 AND #2	2755
4	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	478384
5	randomization:de AND [embase]/lim	56199
6	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1272238
7	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	815089
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1776954
9	#3 AND #8	314

Tabela 66. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	mitoxantrone in Trials	1378
2	multiple sclerosis in Trials	9634
3	#1 AND #2 in Trials	96

Kryteria włączenia potencjalnych badań oparto na schemacie PICOS i podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 67. Kryteria PICOS stosowane w dodatkowym wyszukiwaniu pierwotnych badań klinicznych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPMS) 	<ul style="list-style-type: none"> rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (RRMS), pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (PPMS), agresywna rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (<i>aggressive relapsing-remitting multiple sclerosis, ARMS</i>) dopuszczano możliwość włączenia badań klinicznych prowadzonych w szerszej populacji pod warunkiem prezentacji wyników w docelowej podgrupie pacjentów
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> mitoksantron 	<ul style="list-style-type: none"> nie definiowano
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> nie definiowano 	<ul style="list-style-type: none"> nie definiowano
Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> nie definiowano 	<ul style="list-style-type: none"> nie definiowano
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów 	<ul style="list-style-type: none"> badania inne niż próby kliniczne z randomizacją

Analiza tytułów i streszczeń objęła 378 pozycji, spośród których 366 wykluczono na tym etapie – 24 były opublikowane w języku innym niż polski i angielski, 44 było doniesieniami konferencyjnymi, a 201 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 80 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, natomiast 17 oceniało niewłaściwą interwencję.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 12 publikacji. Spośród nich 6 było prowadzonych w nieodpowiedniej populacji chorych (RRMS, ARMS lub PPMS), w 2 zastosowano komparator, który uznano ostatecznie za nieprawidłowy (w jedynym monoterapię mitoksantronem zestawiono z jego skojarzeniem z metyloprednizolonem, czyli *de facto* porównywano różny sposób stosowania mitoksantronu [Rahimdel 2015], a w drugim z terapią przeszczepienia komórek macierzystych (ang. *Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, AHSCT), które to postępowanie jest wysoce inwazyjne i nie stanowi standardowego [Mancardi 2015]), a w 1 nie odnaleziono wyników dla podgrupy chorych z SPMS. Szczegółowe przyczyny wykluczenia poszczególnych publikacji podano w tabeli poniżej.

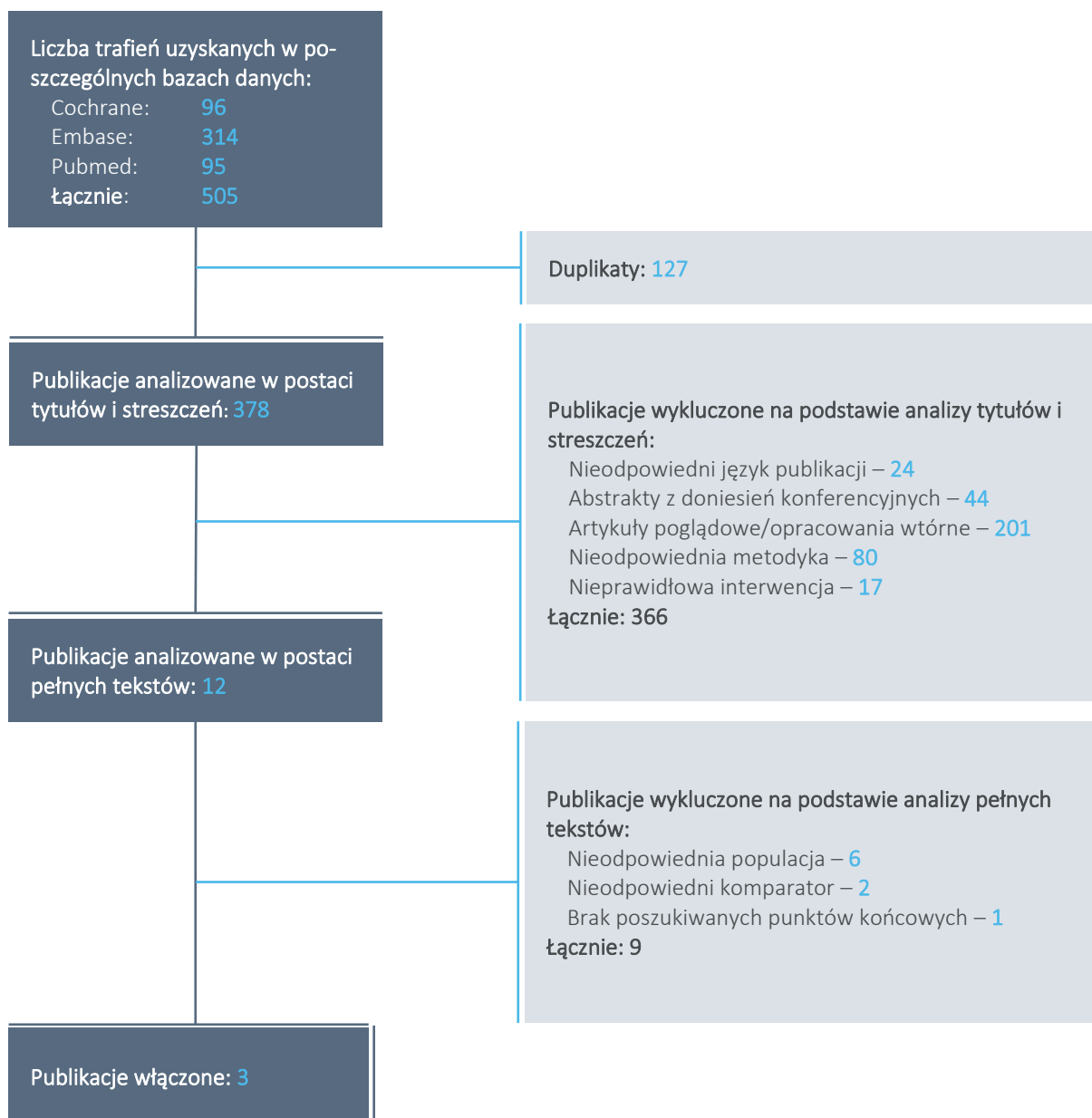
Tabela 68. Badania wykluczone w ramach dodatkowego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Bastianello S, Pozzilli C, D'Andrea F, Millefiorini E, Trojano M, Morino S, Gasperini C, Bozzao A, Gallucci M, Andreula C, Bozzao L, Gambi D, Prencipe M. A controlled trial of mitoxantrone in multiple sclerosis: Serial MRI evaluation at one year. <i>CAN J NEUROL SCI</i> 1994; 21(3):266-270	Nieprawidłowa populacja – badanie randomizowane z podwójnym zaślepieniem, porównujące mitoksantron z placebo u chorych z RRMS (postać zdefiniowana jako ≥ 2 rzuty w ciągu 24 miesięcy poprzedzających włączenia do badania); brak podgrupy pacjentów z SPMS
De Castro S, Cartoni D, Millefiorini E, Funaro S, Gasperini C, Morino S, Tallarico D, Beni S. Noninvasive assessment of mitoxantrone cardiotoxicity in relapsing remitting multiple sclerosis. <i>Journal of clinical pharmacology</i> 1995; 35(6):627-632	Nieprawidłowa populacja – badanie z podwójnym zaślepieniem (w publikacji nie zdefiniowano jednoznacznie czy jest to próba z randomizacją), porównujące mitoksantron z placebo u chorych z RRMS (postać zdefiniowana jako ≥ 2 rzuty w ciągu 24 miesięcy poprzedzających włączenia do badania); brak podgrupy pacjentów z SPMS
Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2011; 82(12):1344-1350	Nieprawidłowa populacja – badanie randomizowane z podwójnym zaślepieniem, porównujące w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania mitoksantron w skojarzeniu z metyloprednizolonem z IFN-beta1b, także w skojarzeniu z metyloprednizolonem, u chorych z agresywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ARMS; postać zdefiniowana jako ≥ 2 rzuty w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenia do badania lub wzrost EDSS o ≥ 2 punkty lub ≥ 1 zmiana Gd+ w obrazie MRI); dodatkowo brak podgrupy pacjentów z SPMS oraz oddzielnych wyników dla pierwszych 6 miesięcy leczenia, gdzie chorzy z jednej grupy otrzymywali mitoksantron
Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, Zwingers T, Gonssette R, Hartung HP. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. <i>Neurology</i> 2005; 65(5):690-695	Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do włączonego badania MIMS (publikacja Hartung 2002), prezentująca analizę wyników MRI; brak osobnych rezultatów dla podgrupy SPMS
Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, Donelli A, Lugaresi A, Di Bar-	Nieprawidłowy komparator – badanie randomizowane, porównujące mitoksantron w skojarzeniu z metyloprednizolonem z AHSCT (<i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>); jest to wysoce inwazyjna

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
tolomeo P, Rottoli MR, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. <i>Neurology</i> 2015; 84(10):981-988	interwencja) u chorych z RRMS lub SPMS (62% analizowanej populacji); dodatkowo brak osobnych wyników dla podgrupy SPMS
Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, Morino S, Brescia Morra V, Bozzao A, Calo' A, Bernini ML, Gambi D, Prencipe M. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. <i>J NEUROL</i> 1997; 244(3):153-159	Nieprawidłowa populacja – badanie randomizowane z podwójnym zaślepieniem, porównujące mitoksantron z placebo u chorych z RRMS; brak podgrupy pacjentów z SPMS
Pelfrey CM, Cotleur AC, Zamor N, Lee JC, Fox RJ. Immunological studies of mitoxantrone in primary progressive MS. <i>J Neuroimmunol</i> 2006; 175(1-2):192-199	Nieprawidłowa populacja – badanie randomizowane, porównujące mitoksantron z placebo u chorych z PPMS, w którym przedstawiono wyniki immunologiczne; brak podgrupy pacjentów z SPMS
Rahimdel A, Zeinali A, Mellat A. Evaluating the Role of Corticosteroid Pulse Therapy in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis Receiving Mitoxantrone: A Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial. <i>Iran Red Crescent Med J</i> 2015; 17(10):e30618	Nieprawidłowy komparator – badanie randomizowane z podwójnym zaślepieniem, które porównywało stosowanie monoterapii mitoksantronem z jego skojarzeniem (lek w takiej samej dawce) z metyloprednizolonem u pacjentów z SPMS, a więc grupy różniły jedynie zastosowanie metyloprednizolonu
Tabrizi N, Etemadifar M, Ashtari F, Zahed A, Etemadifar F. Combination therapy with mitoxantrone and plasma exchange in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: A preliminary clinical study. <i>J Res Med Sci</i> 2012; 17(9):828-833	Nieprawidłowa populacja – badanie z randomizacją porównujące mitoksantron stosowany z plazmaferezą (PE, z ang. <i>plasma exchange</i>) z monoterapią mitoksantronem u chorych z agresywnym RRMS; brak podgrupy pacjentów z SPMS

Na wykresie poniżej podsumowano proces przeprowadzonego wyszukiwania.

Wykres 5. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych – wyszukiwanie dodatkowe.



Ostatecznie do analizy dostępności dowodów naukowych z badań RCT na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu u pacjentów z SPMS włączono 3 publikacje: *Edan 1997*, *Hartung 2002* i *van de Wyngaert 2001*.

Próba *MIMS*, opisana w publikacji *Hartung 2002*, została już wspomniana w ramach raportu EUnetHTA dotyczącego oceny siponimodu w populacji pacjentów z aktywną postacią wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego (*EUnetHTA 2020*). Jak wskazali jego autorzy, badanie to było wieloośrodkową próbą przeprowadzoną na 194 chorych z pogorszeniem RRMS (*worsening relapsing-remitting multiple sclerosis*) lub SPMS. Zgodnie z danymi z publikacji, wśród tych pacjentów przypisaną terapię otrzymało 188 pacjentów. Chorzy z wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym stanowili 50% analizowanej populacji próby (94/188). Co więcej, w publikacji nie przedstawiono dla nich osobnych wyników, co podkreślono jako ograniczenie tej próby także w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla leku Betaferon (interferon- β -1b) we wskazaniu „leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)” (*AOTMiT AWA Betaferon 2015*). Podobnie jest także w próbie *Edan 1997*, do której włączono pacjentów zarówno z RRMS i SPMS – druga grupa stanowiła 24% całej populacji badania (10/42). Także w tym badaniu nie zaprezentowano oddzielnych wyników dla pacjentów z wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym. W próbie *MIMS* przedstawiono porównanie mitoksantronu z placebo, a w badaniu *Edan 1997* skojarzenia mitoksantronu i metyloprednizolonu z samym metyloprednizolonem.

Nieco szerzej trzeba się natomiast odnieść do badania *van de Wyngaert 2001*. Jest to badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, które przedstawia porównanie 13 wlewów mitoksantronu w dawce 12 mg/m² z taką samą liczbą wlewów metyloprednizolonu podawanego w dawce 1 g, stosowanych u chorych z SPMS z obecnymi rzutami choroby (*relapsing, secondary progressive form of the disease*). Obie interwencje stosowano przez okres 32 miesięcy. Do poszczególnych grup włączono odpowiednio 28 i 21 chorych, których charakterystyki nie różniły się wyjściowo między sobą.

Oceniając możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wyników próby *van de Wyngaert 2001* z badaniem *EXPAND* wskazać należy, że badania różnią się bardzo liczebnością analizowanych chorych – w próbie *EXPAND* uwzględniono w obu grupach 1651 pacjentów, a w badaniu *van de Wyngaert 2001* tylko 49. Do obu prób włączano chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W próbie *EXPAND* wymagano udokumentowanej progresji niepełnosprawności w skali EDSS (zdefiniowanej jako zmiana ≥ 1 punkt EDSS dla chorych, u których w trakcie skryningu stopień niepełno-

sprawności wynosił < 6). Podobnie było w próbie *van de Wyngaert 2001*, gdzie konieczne było potwierdzenie u pacjentów pogorszenia w punktacji EDSS o 1, a z racji tego, że innym kryterium włączenia była punktacja EDSS w zakresie od 3 do 6, można wskazać, że jest to definicja zgodna z badaniem *EXPAND*. Różny jest natomiast okres, w którym u pacjentów musiała wystąpić taka progresja – w próbie *EXPAND* oceniano ją dla 2 lat, a w badaniu *van de Wyngaert 2001* w okresie roku poprzedzającego włączenie chorego. Zaznaczyć również trzeba, że w próbie *EXPAND* odnaleziono wyniki dla podgrupy pacjentów z aktywnością kliniczną lub/i radiologiczną choroby w ciągu ostatnich 24 miesięcy (doniesienie *Gold 2019*), które zdefiniowano jako występowanie rzutów choroby w ciągu 2 lat poprzedzających badanie lub cechy aktywności zapalnej w badaniach obrazowych (≥ 1 zmian T1 Gd+), co odpowiada docelowej populacji w proponowanym programie lekowym, gdzie wymagana jest aktywność kliniczna lub/i radiologiczna choroby w ciągu ostatnich 24 miesięcy. W próbie *van de Wyngaert 2001* też widać taką zgodność, gdyż zaznaczono w niej, że u pacjentów musiały występować rzuty choroby, a ich brak był jednym z kryteriów wykluczenia. Charakterystyki wyjściowe pacjentów wskazują, że w próbie *EXPAND* (dane z doniesienia *Gold 2019*) uwzględniono nieco starszych pacjentów niż w próbie *van de Wyngaert 2001* (średnio około 47, 48 lat w zależności od grupy w porównaniu do około 40 lat). Z uwagi na sposób prezentacji danych ograniczone są możliwości porównania dla innych charakterystyk. Zestawiając natomiast chorych z badania *van de Wyngaert 2001* z całą populacją próby *EXPAND* (dane z publikacji *Kappos 2018*) można również zauważyć, że w grupie mitoksantronu wyższy był odsetek pacjentów z wyjściowym EDSS 5-5,5 punktu w porównaniu do grupy siponimodu (odpowiednio 43% vs 15%). Zasadniczym ograniczeniem zestawienia obu prób w ramach potencjalnego porównania pośredniego jest jednak fakt, że w pierwszej próbie komparatorem dla mitoksantronu jest przewlekła kortykosteroidoterpia (metyloprednizolon), a w drugiej przedstawiono porównanie siponimodu z placebo. O ile jeszcze w analizie skuteczności można by konserwatywnie przyjąć za wspólny komparator metyloprednizolon z badania *van de Wyngaert 2001* i placebo z próby *EXPAND*, to takie twierdzenie w ocenie bezpieczeństwa nie jest już zasadne. Co więcej, nawet przy takim założeniu, niemożliwe jest wykonanie porównania pośredniego, gdyż punktów końcowych zaprezentowanych w próbie *van de Wyngaert 2001* albo nie można odnaleźć w badaniu *EXPAND* (odsetek chorych z punktacją EDSS ≥ 5) albo sposób ich prezentacji bez miar rozrzutu utrudnia odpowiednie zestawienie (roczny wskaźnik rzutów choroby i liczba zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego w obrazie MRI) bądź też definicje tych punktów nie są do końca zgodne między próbami (odsetek chorych z progresją niepełnosprawności w EDSS).

Biorąc zatem pod uwagę powyższe, aktualne pozostają wnioski autorów raportu EUnetHTA na temat siponimodu w populacji pacjentów z aktywną postacią SPMS (*EUnetHTA 2020*), gdzie wskazano na ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa mitoksantronu w populacji pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

13.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doborem próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (*Higgins 2017*).

Tabela 69. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (<i>Low risk</i>)	NIE (<i>High risk</i>)	NIEJASNE (<i>Unclear risk</i>)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (<i>selection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (<i>performance bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (<i>detection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (<i>attrition bias</i>)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (<i>reporting bias</i>)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (other bias)				

Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

13.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 70. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.2.3 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia

błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 71. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			<i>Komentarz:</i> czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	<p>Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu?</p> <p><i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i></p>	<p>Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe:</p> <p>pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć</p> <p>strategia wyszukiwania</p> <p>kryteria włączenia i wykluczenia</p> <p>ocena ryzyka błędu systematycznego</p>	<p>Składowe dla <i>partial yes</i> oraz:</p> <p>protokół jest zarejestrowany i zawiera:</p> <p>plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana</p> <p>plan badania przyczyn heterogeniczności</p> <p>uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu</p>
3.	<p>Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?</p> <p><i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i></p>	–	<p>W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:</p> <p>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT</p> <p>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT</p> <p>uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT</p>
4.	<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?</p> <p><i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i></p>	<p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <p>przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego)</p> <p>podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</p> <p>w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania</p>	<p>Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych:</p> <p>przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań</p> <p>przeszukano rejestry badań klinicznych</p> <p>konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny</p> <p>gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę†</p> <p>wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu</p>
5.	<p>Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?</p> <p><i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i></p>	–	<p>Spełniona jedna z poniższych:</p> <p>≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone</p> <p>2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę</p>
6.	<p>Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?</p>	–	Spełniona jedna z poniższych:

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>		<p>≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic</p> <p>1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%‡</p>
7.	<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami?</p> <p><i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i></p>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	<p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p><i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i></p>	<p>Opisano wszystkie z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe <p>metodykę badań (<i>studies design</i>)</p>	<p>Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych[^]:</p> <p>szczegółowo populację</p> <p>szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne)</p> <p>warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>)</p> <p>ramy czasowe okresu obserwacji</p>
9.	<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?</p> <p><i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i></p>	RCTs	
		<p>Ocena RoB wynikającego z:</p> <p>nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>)</p> <p>oraz</p> <p>braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)</p>	<p>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z:</p> <p>nieprawidłowej techniki randomizacji</p> <p>oraz</p> <p>selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych</p>
10.	<p>Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?</p> <p><i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i></p>	nie-RCT	
		<p>Ocena RoB wynikającego z:</p> <p>obecności czynników zakłócających</p> <p>oraz</p> <p>błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)</p>	<p>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z:</p> <p>metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych</p> <p>oraz</p> <p>selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych</p>
10.	<p>Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?</p> <p><i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i></p>	-	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.		RCTs	

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznany za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej kuracji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

13.2.4 Rozszerzona skala niepełnosprawności/niewydolności ruchowej (EDSS), skala Kurtzkiego

Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności, EDSS, (z ang. *Expanded Disability Status Scale*) wykorzystywana w czasie badania neurologicznego, służy do oceny stopnia zaawansowania niepełnosprawności pacjenta wynikającej z MS.

Ocenie podlega 8 układów czynnościowych (UC) mózgu (z ang. *Functional Systems*): piramidowy, mózdkowy, pień mózgu, czucie, kontrola czynności jelit i pęcherza, wzrokowy, psychiczny (np. zaburzenia nastroju, zmiany osobowości) i dotyczący innych czynności. Skala jest 20-stopniowa (zakres 0-10, krok: 0,5), 0 oznacza brak niesprawności, a 10 pkt. zgon w wyniku MS, tzn. wraz ze wzrostem liczby punktów wzrasta stopień niesprawności neurologicznej.

Układy czynnościowe przyporządkowane są do wzajemnie wykluczających się obszarów anatomicznych, a w ich obrębie możliwe jest wyodrębnienie wszystkich negatywnych zmian związanych z MS (Kurtzke 1983).

Tabela 72. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (Członkowska 2019).

Punkty	Ocena niesprawności
0,0	Prawidłowy stan neurologiczny
1,0	Brak niesprawności, minimalne objawy w jednym UC
1,5	Brak niesprawności, minimalne objawy w więcej niż jednym UC
2,0	Minimalna niesprawność w jednym UC
2,5	Niewielka niesprawność w jednym UC lub minimalna niesprawność w dwóch UC
3,0	Umiarkowana niesprawność w jednym UC albo niewielka niesprawność w trzech lub czterech UC; pacjent chodzi samodzielnie bez ograniczeń
3,5	Chodzi samodzielnie bez ograniczeń, ale wykazuje umiarkowaną niesprawność w jednym UC i więcej niż minimalną niesprawność w kilku innych UC
4,0	Chodzi samodzielnie bez pomocy i jest samowystarczalny, może być aktywny przez 12 h dziennie mimo stosunkowo dużej niesprawności, jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 500 metrów
4,5	Chodzi samodzielnie bez pomocy, pozostaje aktywny przez większą część dnia i jest zdolny pracować w pełnym wymiarze, może jednak mieć trudności w utrzymaniu pełnej aktywności lub wymaga minimalnej pomocy; cechuje się stosunkowo dużą niesprawnością; jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 300 metrów
5,0	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 200 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność (np. pracę w pełnym wymiarze bez szczególnych ułatwień)
5,5	Jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 100 metrów; niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełną, codzienną aktywność
6,0	Aby przejść około 100 metrów bez zatrzymywania się lub z odpoczynkiem, wymaga podparcia (laska, kula, aparat ortopedyczny) – okresowo lub po jednej stronie na stałe
6,5	Aby przejść około 20 metrów bez zatrzymywania się, wymaga na stałe podparcia z obu stron
7,0	Nawet z pomocą nie jest w stanie przejść więcej niż 5 metrów; porusza się głównie na standardowym wózku inwalidzkim, który napędza siłą własnych mięśni; przemieszcza się z wózka i na wózek samodzielnie; korzystając z wózka, pozostaje aktywny przez około 12 godzin dziennie
7,5	Nie może zrobić więcej niż kilka kroków; porusza się tylko za pomocą wózka, może wymagać pomocy w przemieszczaniu się z wózka i na wózek; napędza wózek siłą własnych mięśni, ale nie jest w stanie korzystać ze standardowego wózka przez cały dzień; może wymagać wózka elektrycznego
8,0	Przebywa w większości w łóżku lub fotelu albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale może spędzać większą część dnia poza łóżkiem; w znacznym stopniu zachowuje zdolność samoobsługi; zazwyczaj może się efektywnie posługiwać rękoma
8,5	Większą część dnia spędza w łóżku; częściowo zachowuje zdolność samoobsługi i efektywnego posługiwania się rękoma
9,0	Pozostaje w łóżku przez całą dobę; zachowuje zdolność komunikowania się i samodzielnego jedzenia

Punkty	Ocena niesprawności
9,5	Leży w łóżku całkowicie bezradny; nie jest w stanie skutecznie się komunikować ani samodzielnie jeść/połykać
10,0	Zgon z powodu stwardnienia rozsianego

13.2.5 Test SDMT

Test SDMT (ang. *Symbol Digit Modalities Test*) jest testem neuropsychologicznym, który służy do oceny sprawności uwagi i funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozsianego. Test ten jest powszechnie używany ze względu na szybkość (całość oceny może trwać do 5 minut) i łatwość jego przeprowadzenia. Test prowadzony jest na planszy, która zawiera u góry klucz rozwiązań, który składa się z liczb od 1 do 9 i przypisanych do nich odpowiednio symboli (*Benedict 2017*). Poniżej znajduje się szereg pól, zawierających symbole – badany ma na celu przypisać do nich odpowiadające im liczby zgodnie z podanym wyżej kluczem. W pierwszej kolejności pacjent wypełnia 10 pól z pomocą badacza. Następnie, pacjent ma za zadanie samodzielnie wypełnić poprawnie jak najwięcej pól w ciągu 90 sekund. Test może być wykonywany zarówno pisemnie, jak i ustnie (odpowiedzi zapisywane w formularzu przez badacza). Zakres punktowy skali testu wynosi od 0 do 110 (*Kiely 2014*). Szacuje się, że wynik ≤ 55 punktów pozwala zidentyfikować dysfunkcje poznawcze u 72% pacjentów chorych na SM z czułością 0,82 i swoistością 0,60 (*Parmenter 2007*). Zmianę wyniku o 4 punkty uznaje się za zmianę istotną klinicznie (*Benedict 2018*).

13.2.6 Test PASAT

Test PASAT (ang. *Paced Auditory Serial Addition Test*) należy to testów neuropsychologicznych, mających na celu ocenę koncentracji i podtrzymywania uwagi oraz szybkości przetwarzania bodźców i pamięci operacyjnej. Polega on na odtwarzaniu badanemu sekwencji losowych cyfr w malejących odstępach czasu, najczęściej: 2,4 sekundy, 2,0 sekund, 1,6 sekundy, 1,2 sekundy. Pacjent proszony jest o sumowanie ostatnich dwóch cyfr, które usłyszy (np. przy następujących po sobie cyfrach „3”, „6” oraz „2”, pacjent powinien podać sumy „9”, a następnie „8”). Aby prawidłowa odpowiedź została zaliczona, musi zostać podana przed zaprezentowaniem kolejnej cyfry (*Tombaugh 2006*). Skala punktowa wynosi od 0 do 60 punktów (*Ozkabas 2015*). Ze względu na wysoką powtarzalność testu, znaczna część badanych uzyskuje najwyższe pozytywne wyniki (maksimum – 60 punktów). Test ten wykazuje się niższą specyficznością niż wspomniany wcześniej test SDMT. Stosuje się go nie tylko u osób ze stwardnieniem rozsianym, ale również przy innych schorzeniach na tle neurologicznym. Wyniki oceny testu można także zapisywać na różne sposoby, np. jako: odsetek poprawnych odpowiedzi, czas opóźnienia odpowiedzi oraz liczba błędnych odpowiedzi (*Tombaugh 2006*). Warto również zaznaczyć, że wyniki mogą różnić się w zależności od wielu zmiennych, np. stopnia zmęczenia badanego czy jego poziomu IQ – w badaniu

przeprowadzonym na zdrowych osobach, te z wyższym IQ uzyskiwały istotnie statystycznie lepsze wyniki testu (dla przedziału ufności 95% i poziomu istotności $p < 0,05$) (Ozakbas 2015).

13.2.7 Test BVMT-R

Test BVMT-R (ang. *Brief Visuospatial Memory Test–Revised*) służy do oceny pamięci wizualno-przestrzennej oraz zdolności uczenia się. Ma on szerokie zastosowanie wśród osób z zaburzeniami neurologicznymi. Test polega na prezentowaniu badanym sześciu prostych figur geometrycznych (umieszczonych na planszy 8 x 11 cali) w trzech następujących po sobie 10-sekundowych próbach. Po każdej z prób, badany ma za zadanie narysować jak najwięcej zapamiętanych figur w ułożeniu, jakie miały na pokazywanej planszy. Następnie, przez około 30 minut pacjent proszony jest o wykonywanie innych zadań służących rozproszeniu uwagi, po których następuje kolejna próba odtworzenia z pamięci figur w odpowiednim dla nich ułożeniu. Za narysowanie każdej z prezentowanych figur badany otrzymuje 1 punkt. Punktowane jest również odtworzenie ułożenia figur, również po 1 punkcie za każdą – badany może więc otrzymać łącznie maksymalnie 12 punktów za jedną próbę (36 punktów za 3 próby). Punkty sumowane z trzech pierwszych prób dają wynik oceny zdolności uczenia się pacjenta, natomiast punkty z czwartej próby oceniają zdolności opóźnionego przypominania (ang. *delayed recall*) (Barr 2004).

13.2.8 Skala MSWS-12

Dwunastoczynnikowa skala chodu MSWS-12 (ang. *12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale*) jest używana do oceny sprawności układu motorycznego chorego w przebiegu SM. MSWS-12 jest skalą subiektywną. Badanie polega na przeprowadzeniu ankiety dotyczącej samooceny pacjenta. Ankieta składa się z 12 pytań, które dotyczą wpływu choroby na poszczególne aspekty dotyczące poruszania się pacjenta w ciągu minionych 2 tygodni. Przeprowadza się ją u chorych powyżej 18 roku życia (Mokkink 2016). Na pytania można odpowiedzieć, wybierając odpowiednio: 1 – wcale (ang. *not at all*), 2 – trochę (ang. *a little*), 3 – średnio (ang. *moderately*), 4 – dosyć (ang. *quite a lot*), 5 – bardzo (ang. *extremely*). Przypisane do odpowiedzi punkty są następnie sumowane (minimalna liczba punktów wynosi 12, maksymalna – 60) (Biogenacareforms 2020). Następnie, wynik punktowy przeliczany jest na skalę procentową o zakresie od 0 do 100, która odzwierciedla wpływ choroby na szybkość chodu pacjenta. Wynik procentowy oznaczany jest symbolem θ – im jest on wyższy, tym większe postępowanie choroby oraz gorsze możliwości poruszania się chorego (Mokkink 2016).

13.2.9 Test T25FW

Test T25FW (ang. *Timed 25-Foot Walk Test*) jest stosowany do oceny sprawności funkcji kończyn dolnych przy stwardnieniu rozsianym. Polega on na pomiarach czasu potrzebnego choremu do przejścia odcinka 25 stóp – wynoszących 7,62 metra, jednak na ogół zaokrąglanych do 7,5 metra (*Walczak 2008*). Badacz instruuje pacjenta, by przeszedł wyznaczony w linii prostej odcinek możliwie jak najszybciej, przy jednoczesnym zachowaniu własnego bezpieczeństwa. Chory może w razie potrzeby korzystać z przedmiotów ułatwiających poruszanie się (np. laski). Pacjent proszony jest o pokonanie wymienionej odległości dwukrotnie. Badacz mierzy czas obydwu zakończonych z sukcesem prób za pomocą stopera, a następnie go uśrednia. Zmiana wyniku testu o co najmniej 20% w stosunku do wartości wyjściowej jest powszechnie akceptowana jako zmiana istotna klinicznie (*Motl 2017*).

13.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

<i>Dumitrescu 2019</i>	<i>Nandoskar 2017</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Włączono badania przedstawiające dane farmakologiczne oraz informacje o skuteczności i bezpieczeństwie, zwłaszcza III fazy. Uwzględniono także badania II fazy z danymi dla pacjentów z RRMS. Nie przedstawiono uzasadnienia.	Włączano badania RCT. Nie przedstawiono uzasadnienia.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> . Nie korzystano z dodatkowych źródeł informacji. Ograniczenia językowe: włączano publikacje w język angielskim.	Przeszukiwane bazy danych: <i>PubMed</i> i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> . Włączano tylko badania na ludziach i nie wycofane z publikacji od 1988 r. Dodatkowe publikacje oraz trwające badania kliniczne identyfikowano poprzez przeszukanie ręczne (<i>hand searching</i>) oraz kontakt ze specjalistami z analizowanej dziedziny. Nie wprowadzono ograniczeń językowych.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO

<i>Dumitrescu 2019</i>	<i>Nandoskar 2017</i>
Nie podano takich informacji.	Nie podano takich informacji.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Dotyczy oceny badania <i>EXPAND</i> .	
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikiem zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
nd.	nd.
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych.	Nie przeprowadzono analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.	Nie odniesiono się do RoB w czasie interpretacji/dyskusji wyników.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
bd.	bd.
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Autorzy przedstawili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Autorzy przedstawili informacje o potencjalnym konflikcie interesów.
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

13.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badania pierwotne

Kappos 2018 (badanie EXPAND) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2018; 391(10127):1263-1273

Doniesienia konferencyjne (do badania EXPAND)

Arnold 2019 Arnold D, Fox R, Bar-Or A, et al. Effect of Siponimod on Cortical Grey Matter and Thalamic Volume in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis - Results of the EXPAND Study. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), September 2019., Sep 11, 2019; 278743; P382

Arnold 2020 Arnold D, Cree BAC, Bar-Or A, et al. Magnetization Transfer Imaging in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients Treated with Siponimod: Results from the Phase 3 EXPAND Study. *Neurology* 2020, 94 (15 Supplement): poster 4037

Benedict 2018 Benedict RH, Cree B, Tomic D, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Vermersch P, Pohlmann H, Karlsson G, Dahlke F, Kappos L. B EPR2103 - Siponimod Improves Cognitive Processing Speed in Patients with SPMS: Results from Phase 3 EXPAND Study. *2018 European Journal of Neurology*, 25 (Suppl. 2):277-573

Benedict 2018a Benedict RH, Cree B, Tomic D, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Vermersch P, Pohlmann H, Karlsson G, Dahlke F, Kappos L. Impact of Siponimod on Cognition in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Results From Phase 3 EXPAND Study (S44.004). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement). https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/S44.004. Accessed January 17, 2020

Benedict 2019 Benedict RH, Fox R, Tomic D, Cree B, Vermersch P, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Ritter S, Karlsson G, Wolf C, Kappos L. EPO3212 Siponimod improves cognitive processing speed in patients with secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND subgroup analyses. *European Journal of Neurology*, 2019; 26 (Suppl. 1):745-935

Cree 2018 Cree B, Fox R, Giovannoni G, Vermersch P, Bar-Or A, Gold R, Tomic D, Magnusson B, Rouyre N, Meier DP, Karlsson G, Dahlke F, Kappos L. Siponimod affects disability progression in SPMS patients independent of relapse activity: results from the phase II EXPAND study. *European Journal of Neurology*, 2018; 25 (Suppl. 2):16-89 O330

Cree 2018a Cree B, Fox R, Giovannoni G, Vermersch P, Bar-Or A, Gold R, Magnusson B, Rouyre N, Meier DP, Tomic D, Karlsson G, Dahlke F, Kappos L. Uncoupling the Impact on Relapses and Disability Progression: Siponimod in Relapsing and Non-relapsing Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis in the Phase III EXPAND Study (S8.005). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement):S8.005

Cutter 2019 Cutter G, Meng X, Bar-Or A, et al. Effect of siponimod on disability in EXPAND re-examined with two new subscales of the Expanded Disability Status Scale in patients with secondary progressive multiple sclerosis. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 11-13 September 2019.; P435

Cutter 2020 Cutter G, Meng X, Bar-Or A, et al. Effect of Siponimod on Disability in EXPAND Re-examined with Two New Subscales of the Expanded Disability Status Scale in Patients with SPMS. Dostępne online pod adresem: <https://index.miramart.com/AAN2020/PDFfiles/AAN2020-004051.html>. Data ostatniego dostępu: 24 kwietnia 2020 r.

Fox 2020 Fox R, Arnold D, Giovannoni G, et al. Siponimod Reduces Grey Matter Atrophy in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Subgroup Analyses from the EXPAND Study. *Neurology* 2020, 94 (15 Supplement): poster 1130

- Gold 2019** Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Vermersch P, Giovannoni G, Fox R, Rouyrre N, Karlsson G, Cree B. Efficacy of Siponimod in secondary progressive multiple sclerosis patients with active disease: the EXPAND study subgroup analysis. ECTRIMS Online Library. Sep 12, 2019; 279110; P750
- Kappos 2019** Kappos L, Vermersch P, Cree B, Benedict RH, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Arnould S, Rouyrre N, Karlsson G, Meier DP, Dahlke F, Wolf C, Tomic D, Fox R. EPR2075 Assessment of disease progression in patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) using a novel functional composite endpoint, 2019; 26 (Suppl. 1):112-346
- Kappos 2020** Kappos L, Giovannoni G, Gold R. Long-term Efficacy and Safety of Siponimod in Patients with SPMS: EXPAND Extension Analysis Up to 5 Years. Neurology 2020, 94 (15 Supplement): poster 4128
- Vermersch 2019** Vermersch P, Gold R, Kappos L, et al. Siponimod Delays the Time to Wheelchair in Patients with SPMS: Results from the EXPAND study. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Sep 12, 2019; 279456; 158

13.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Wu Q, Mills E A, Wang Q, Dowling C A, Fisher C, Kirch B, Lundy S K, Fox D A, Mao-Draayer Y. Siponimod enriches regulatory T and B lymphocytes in secondary progressive multiple sclerosis. JCI Insight 2020.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja przedstawia wyniki technicznego badania *AMS04*, prowadzonego w populacji chorych z badania *EXPAND*, którego celem była ocena długoterminowych zmian w profilu krążących obwodowo komórek układu immunologicznego, po roku leczenia siponimodem, w porównaniu do placebo. Oceniane punkty końcowe obejmowały analizy liczby komórek poszczególnych rodzajów oraz ocenę ekspresji określonych markerów genetycznych na tych komórkach, a więc parametry nie uwzględniane w niniejszej analizie jako punkty końcowe.

13.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Dumitrescu 2019** Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Expert Opin Pharmacother 2019; 20(2):143-150.
- Nandoskar 2017** Nandoskar A, Raffel J, Scalfari AS, Friede T, Nicholas RS. Pharmacological Approaches to the Management of Secondary Progressive Multiple Sclerosis. Drugs 2017; 77(8):885-910.

13.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Chaudhry BZ, Cohen JA, Conway DS. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for the Treatment of Multiple Sclerosis. Neurotherapeutics 2017; 14(4):859-873

Ciotti JR, Cross AH. Disease-Modifying Treatment in Progressive Multiple Sclerosis. Curr Treat Options Neurol 2018; 20(5)

De Angelis F, Plantone D, Chataway J. Pharmacotherapy in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: An Overview. CNS Drugs 2018; 32(6):499-526

Faissner S, Gold R. Progressive multiple sclerosis: latest therapeutic developments and future directions. Ther Adv Neurol Disord 2019; 12:1756286419878323

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia wtórne opracowanie przedstawiające charakterystykę stosowanych obecnie modulatorów receptora S1PR, w tym siponimodu, nie przedstawiono jednak żadnych informacji pozwalających zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje leki modyfikujące przebieg choroby w progresywnych formach stwardnienia rozsianego (w tym siponimodu), nie przedstawiono jednak informacji o procesie wyszukiwania, które pozwalałyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – ogólne opracowanie oceniające terapie stosowane w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego, nie przedstawiono informacji o prowadzonym wyszukiwaniu, które pozwalałyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje ostatnie osiągnięcia w rozwoju nowych leków stosowanych w leczeniu progresywnej postaci stwardnienia rozsianego, w tym siponimodu, jednak nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Gajofatto A. Spotlight on siponimod and its potential in the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: The evidence to date. *Drug Des Dev Ther* 2017; 11:3153-3157

Gajofatto A, Turatti M. Siponimod to treat secondary progressive multiple sclerosis. *Drugs of Today* 2020; 56(1):37-46.

Goodman AD, Anadani N, Gerwitz L. Siponimod in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Invest Drugs* 2019

Safavi M, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of drugs in late-stage development for the treatment of multiple sclerosis: a focus on oral synthetic drugs. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2015; 13(6):351-366

Synnott P G, Bloudek L M, Sharaf R, Carlson J J, Pearson S D. The Effectiveness and Value of Siponimod for Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; 26(3):236-239.

Samjoo I A, Worthington E, Haltner A, Cameron C, Nicholas R, Dahlke F, Adlard N. The importance of considering differences in study and patient characteristics before undertaking indirect treatment comparisons: a case study of siponimod for secondary progressive multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2020:1-12.

Samjoo I A, Worthington E, Haltner A, Cameron C, Nicholas R, Rouyrre N, Dahlke F, Adlard N. Matching-adjusted indirect treatment comparison of siponimod and other disease modifying treatments in secondary progressive multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2020:1-10.

Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol* 2017; 8(NOV)

Brak znamion przeglądu systematycznego – w opracowaniu przedstawiono ocenę siponimodu oraz jego potencjał w leczeniu wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego, jednak brak informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu badań pierwotnych nie pozwala uznać opracowania za przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – w opracowaniu przedstawiono charakterystykę siponimodu i jego ocenę jako terapii wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego, jednak brak informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu badań pierwotnych nie pozwala uznać opracowania za przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne opisujące zastosowanie siponimodu w leczeniu stwardnienia rozsianego, jednak brak informacji o procesie wyszukiwania przedstawionych pierwotnych badań klinicznych nie pozwala zakwalifikować opracowania jako przeglądu systematycznego

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny opisujący terapie w końcowej fazie badań, które są stosowane u pacjentów z MS, ze szczególnym uwzględnieniem leków doustnych; wspomniano w nim co prawda badanie *EXPAND*, ale tylko na podstawie informacji ze strony *clinicaltrials.gov* i nie podano żadnych wyników (w momencie publikacji przeglądu badanie było w toku, a jego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane w postaci pełnotekstowej)

Brak znamion przeglądu systematycznego – opracowanie wtórne podsumowujące efektywność siponimodu w leczeniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, a także przedstawiające analizę kosztów-efektywności takiego leczenia w USA; w ramach opracowania nie podano żadnych informacji pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny, w tym nie podano informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje porównanie pośrednie siponimodu z interferonem beta-1b oraz okrelizumabem (komparatory nie uwzględniany w niniejszej analizie), które wykonano przy użyciu metody MAIC, dopasowujące indywidualne dane pacjentów obu porównywanych leków; w ramach analizy wykonano przegląd badań klinicznych, ale jedynie dla badań dotyczących interferonu, gdyż wyniki dla siponimodu pochodziły z badania *EXPAND*; przegląd był więc ograniczony i nie dotyczył ocenianego leku

Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja opisuje porównanie pośrednie siponimodu z interferonem beta-1a (komparator nie uwzględniany w niniejszej analizie), które wykonano przy użyciu metody MAIC, dopasowujące indywidualne dane pacjentów obu porównywanych leków; w ramach analizy wykonano przegląd badań klinicznych, ale jedynie dla badań dotyczących interferonu, gdyż wyniki dla siponimodu pochodziły z badania *EXPAND*; przegląd był więc ograniczony i nie dotyczył ocenianego leku

Brak poszukiwanych punktów końcowych – publikacja opisuje metaanalizę badań z randomizacją dotyczących leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym i jej celem była ocena wpływu wieku pacjentów na efektywność leczenia. W przedstawionym modelu regresji uwzględniono badania bez względu na postać choroby oraz stosowane leczenie – opracowanie nie miało więc na celu oceny efektywności siponimodu w leczeniu chorych z wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym

13.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 27 kwietnia 2020 roku.

Tabela 73. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	siponimod[all]	100

Tabela 74. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('siponimod'/exp OR 'siponimod') AND [embase]/lim	353

Tabela 75. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	siponimod	62

13.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 76. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EXPAND.

EXPAND (publikacja Kappos 2018, doniesienia Arnold 2019, Arnold 2020, Benedict 2018, Benedict 2018a, Benedict 2019, Cree 2018, Cree 2018a, Cutter 2019, Cutter 2020, Fox 2020, Gold 2019, Kappos 2019, Kappos 2020 i Vermersch 2019; NCT 01665144)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie z podwójnym zaślepieniem, przeprowadzone w układzie równoległym z kontrolą placebo
Zaślepienie	Podwójne
Skala Jadad	5 (R2 B2 W1)
Liczba ośrodków	292 w 31 krajach
Okres obserwacji	Mediana czasu obserwacji (dla populacji ITT) w obu grupach wyniosła 21 miesięcy (zakres 0,2; 37,0) w głównej fazie badania.
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano próbę wynoszącą 1530 pacjentów, zakładając wykrycie 374 zdarzeń wystąpienia 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności (CDP, ang. <i>Confirmed Disability Progression</i>) w okresie 42 miesięcy. W trakcie trwania badania odnotowano więcej zdarzeń CDP w krótszym niż zakładany czasie, w związku z czym postanowiono skrócić zakładany okres obserwacji. Próbę zaplanowano tak, aby z mocą 90% wykryć 30% redukcję ryzyka wystąpienia 3-miesięcznego CDP, przy założeniu dwustronnego poziomu istotności 5% Główny punkt końcowy był testowany przy poziomie istotności 0,0434 (wartość ustalona metodą O'Brien-Fleminga).
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Test log-rank , model Coxa oraz metoda Kaplan-Meiera – porównanie między grupami 3-miesięcznego CDP oraz 3-miesięcznego pogorszenia szybkości chodzenia mierzonej testem T25FW, ogólnie obliczanie HR i 95%CI dla punktów końcowych typu „czas do zdarzenia” ▪ Model MMRM (ang. <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>) – oszacowanie powiększających się ognisk w T2 oraz zmian szybkości chodzenia w samoocenie pacjentów mierzonej z użyciem 12-czynnikowej skali chodu (MSWS-12, ang. <i>Multiple Sclerosis Walking Scale</i>), ocena zmian objętości mózgu ▪ Model regresji z ujemnym rozkładem dwumianowym – oszacowanie średniorocznej częstości rzutów choroby ▪ Ogólnie przyjęto poziom istotności p = 0,05, przy czym główny punkt końcowy był testowany przy poziomie istotności 0,0434 (kryterium przerywania badania- wartość ustalona metodą O'Brien-Fleminga).
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-miesięczna progresja niepełnosprawności (CDP) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-miesięczne potwierdzone pogorszenie o $\geq 20\%$ szybkości chodzenia, mierzone z użyciem testu szybkości chodu na odcinku 7,5 m (T25FW) ▪ Powiększające się ogniska chorobowe w T2 w porównaniu do wartości wyjściowych (aktywność MRI) ▪ Czas do wystąpienia 6-miesięcznej CDP ▪ Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) ▪ Czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby ▪ Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby ▪ Zmiany szybkości chodzenia w samoocenie pacjentów mierzonej z użyciem 12-czynnikowej skali chodu (MSWS-12) ▪ Nowe lub powiększające się ogniska chorobowe w T2 oraz ogniska ulegające wzmocnieniu gadolinowemu w T1 (aktywność MRI)

EXPAND (publikacja Kappos 2018, doniesienia Arnold 2019, Arnold 2020, Benedict 2018, Benedict 2018a, Benedict 2019, Cree 2018, Cree 2018a, Cutter 2019, Cutter 2020, Fox 2020, Gold 2019, Kappos 2019, Kappos 2020 i Vermersch 2019; NCT 01665144)

- Procentowa zmiana objętości mózgu w stosunku do wartości wyjściowej
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 2:1 do terapii siponimodem (SIP) lub placebo (PBO). Siponimod podawano doustnie w dawce 2 mg/dzień w postaci tabletek, placebo było dopasowane do siponimodu. Na początku badania, w dniach 1-6 stopniowo zwiększano dawkę leku od 0,25 mg do docelowych 2 mg, w celu zminimalizowania kardiologicznych AEs.

Dopuszczono zmianę terapii w postaci przejścia na terapię ratunkową siponimodem w okresie do 6 miesięcy od rozpoczęcia badania.

Populacja

Kryteria włączenia

- Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu przed jego rozpoczęciem
- Wiek: 18-60 lat
- Wcześniejsze rozpoznanie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) w wywiadzie, według zmodyfikowanych w 2010 r. kryteriów McDonald'a
- Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPMS), definiowana przez stałe narastanie niepełnosprawności (przez okres co najmniej 6 miesięcy) w okresach pomiędzy rzutami lub niezależnie od występowania rzutów, potwierdzona przez badacza w pisemnym oświadczeniu
- Niepełnosprawność umiarkowana do zaawansowanej: 3,0 – 6,5 punktów w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (EDSS) w momencie skryningu
- Udokumentowana progresja niepełnosprawności w skali EDSS w ciągu 2 lat poprzedzających badanie (pacjenci, u których w trakcie skryningu stopień niepełnosprawności wynosił < 6, progresja powinna wynosić ≥ 1 punkt EDSS, natomiast w przypadku pacjentów, u których niepełnosprawność oceniono na ≥ 6 w skali EDSS, wystarczająca była zmiana o ≥ 0,5 punktu EDSS); w przypadku braku dostępnych wyników, powinno zostać przedstawione pisemne podsumowanie dowodów na progresję niepełnosprawności w ciągu uprzednich 2 lat oraz retrospektywna ocena EDSS do 2 lat wstecz, przekazana do oceny centralnej
- Brak udokumentowanego leczenia rzutów lub stosowania kortykosteroidów przez pacjenta w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania

Kryteria wykluczenia

- Aktywna choroba przewlekła (ang. *active chronic disease*) (lub ustabilizowana (ang. *stable chronic disease*), ale wymagająca leczenia immunologicznego) o podłożu immunologicznym, inna niż stwardnienie rozsiane (np.: reumatoidalne zapalenie stawów, twardzina układowa, zespół Sjögrena, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego itd.), lub stwierdzony zespół niedoboru odporności (AIDS, pierwotny niedobór odporności lub niedobór odporności indukowany przyjmowaniem leków)
- Leczony lub nieleczone nowotwór złośliwy dowolnego narządu (inny niż zlokalizowany rak podstawnomórkowy skóry), zdiagnozowany w okresie 5 lat od rozpoczęcia badania, niezależnie od tego, czy wystąpiły nawroty lub przerzuty
- Cukrzyca (z wyłączeniem pacjentów z dobrze kontrolowaną cukrzycą i bez występujących powikłań takich jak: niewydolność nerek, patologiczne zmiany w obrębie siatkówki lub neuropatia)
- Infekcje bakteryjne, wirusowe lub grzybicze, AIDS lub obecność przeciwciał anti-HIV w wywiadzie
- Obecność schorzeń lub terapii, mogących wpływać na czynność układu sercowo-naczyniowego
- Schorzenia układu oddechowego będące przeciwwskazaniem do udziału w badaniu
- Schorzenia wątroby będące przeciwwskazaniem do udziału w badaniu
- Obrzęk płamki żółtej, zdiagnozowany w trakcie wstępnej randomizacji pacjentów do badania (z wyłączeniem pacjentów, którzy cierpieli wcześniej na obrzęk płamki żółtej, jednak nie został on stwierdzony w trakcie badania okulistycznego podczas skryningu)
- Obecność markerów wirusowego zapalenia wątroby typu A, B, C oraz E: anti-HAV IgM, HBsAg i/lub anti-HBc IgM, anti-HCV IgG lub IgM, a także anti-HEV IgM (w przypadku wykrycia przeciwciał IgG i/lub IgM, należy wykonać badanie na wykrycie RNA HEV metodą PCR; przy dodatnim wyniku testu IgG lub IgM, należy

EXPAND (publikacja Kappos 2018, doniesienia Arnold 2019, Arnold 2020, Benedict 2018, Benedict 2018a, Benedict 2019, Cree 2018, Cree 2018a, Cutter 2019, Cutter 2020, Fox 2020, Gold 2019, Kappos 2019, Kappos 2020 i Vermersch 2019; NCT 01665144)

dotatkowo przeprowadzić badanie PCR dla HEV-RNA – w przypadku uzyskania ujemnego wyniku pacjent może zostać poddany randomizacji

- Ujemny wynik testu na obecność przeciwciał IgG przeciwko wirusowi ospy i półpaśca (*Varicella zoster*)
- Obecność zaburzeń neurologicznych/psychiatrycznych uniemożliwiających udział w badaniu
- Wcześniejsze stosowanie siponimodu oraz innych leków modyfikujących przebieg choroby, leczenie immunosupresyjne ze skutkami trwającymi ponad 6 miesięcy (w tym radioterapia układu chłonnego oraz przeszczep szpiku kostnego)
- Przyjęcie szczepionki żywej (lub żywej atenuowanej), włączając szczepionki na ospę (przeciw wirusowi *Varicella zoster*) lub na odrę, w okresie 2 miesięcy przed poddaniem randomizacji
- Stosowanie eksperymentalnej interwencji w trakcie rekrutacji do badania, lub przed rekrutacją w okresie 30 dni lub w okresie równym 5-krotności okresu półtrwania leku, lub w okresie przewidywanego ustąpienia efektów farmakodynamicznych leku – zależnie od tego, który z tych okresów był dłuższy
- Przyjmowanie innych leków (leków towarzyszących, ang. *concomitant medications*), będących induktorami izoenzymu CYP2C9, lub stosowanie takich leków na 4 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki siponimodu
- Stan medycznie niestabilny (ustalony przez badacza)
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
- Ciąża lub karmienie piersią
- Kobiety w wieku rozrodczym (z wyłączeniem kobiet stosujących skuteczną antykoncepcję przez cały okres trwania badania i przez co najmniej 30 dni od ostatniej dawki siponimodu)
- Przeciwwskazania do poddania pacjenta badaniu rezonansem magnetycznym (MRI)
- Nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub na którykolwiek z leków o podobnej budowie chemicznej
- Osoby będące homozygotami względem allelu *CYP2C9*3* lub odmowa przeprowadzenia testów genetycznych na polimorfizm genu *CYP2C9*³

Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana czasu od diagnozy SM (zakres) [lata]	Mediana czasu od zdiagnozowania SPMS (zakres) [lata]	Mediana wyjściowego wyniku EDSS (zakres) [punkty]	Brak odnotowanych rzutów 2 lata przed skryningiem
SIP, n (%)	49,0 (22; 61)	12,0 (0,1; 44,4)	2,6 (0,1; 24,2)	6,0 (2,0-7,0)	712 (64%)

PBO, n (%)	49,0 (21; 61)	11,2 (0,4; 39,4)	2,5 (0,1; 21,7)	6,0 (2,5-7,0)	343 (63%)
------------	---------------	------------------	-----------------	---------------	-----------

Wyjściowe różnice między grupami

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Przeptyw chorych	Skryning	Populacja ITT (chorzy poddani randomizacji)	Populacja mITT/bezpieczeństwa	Pacjenci, którzy ukończyli planowo badanie	Pacjenci, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu:	Przerwanie leczenia z powodu AEs
SIP, n (%)	2092	1105	1099 (99,5%)	903 (82,2%)	197 (17,9%)	84 (7,6%)
PBO, n (%)		564	546 (100%)	424 (77,7%)	122 (22,3%)	28 (5,1%)

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

EXPAND (publikacja Kappos 2018, doniesienia Arnold 2019, Arnold 2020, Benedict 2018, Benedict 2018a, Benedict 2019, Cree 2018, Cree 2018a, Cutter 2019, Cutter 2020, Fox 2020, Gold 2019, Kappos 2019, Kappos 2020 i Vermersch 2019; NCT 01665144)

Ogółem, n (%)* 1651 1645 (99,6%) 1327 (80,7%) 319 (19,4%) 112 (6,8%)

Wyniki

Analiza skuteczności: (SIP vs PBO)

mITT (1099 vs 546 pacjentów)

3-miesięczne CDP:

288/1096 (26%) vs 173/545 (32%); **HR = 0,79 (95% CI: 0,65; 0,95); p = 0,013**

3-miesięczne pogorszenie wyniku testu T25FW:

432/1087 (40%) vs 225/543 (41%); HR 0,94 (95% CI: 0,80 to 1,10); p = 0,44

Zmiany objętości ognisk chorobowych w T2 (995 vs 495):

- W 12 miesiącu (997 vs 497): 204,9 mm³ (95%CI: 72,6; 337,3) vs 818,0 mm³ (95%CI: 646,8; 989,3); **MD = -613,1 (95% CI: -800,2; -426,0); p < 0,0001**
- W 24 miesiącu (614 vs 299): 162,9 mm³ (95%CI: 17,9; 307,9) vs 940,4 mm³ (95%CI: 749,7; 1131,1); **MD = -777,5 (95%CI: -990,6; -564,4); p < 0,0001**
- Średnia zmian w miesiącach 12-24: 183,9 mm³ (95%CI: 53,8; 314,0) vs 879,2 mm³ (95%CI: 711,6; 1046,8); **MD = -695,3 (95%CI: -877,3; -513,3); p < 0,0001**

6-miesięczne CDP:

218/1096 (20%) vs 139/545 (26%); **HR = 0,74 (95%CI: 0,60; 0,92), p = 0,0058**

Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR)

Średnia: 0,07 (95%CI: 0,06; 0,09) vs 0,16 (95%CI: 0,12; 0,21); **Rate Ratio = 0,45 (95%CI: 0,34; 0,59); p < 0,0001**

Czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby:

113/1061 (11%) vs 100/528 (19%); **HR = 0,54 (95% CI: 0,41; 0,70), p < 0,0001**

Zmiany szybkości chodzenia według MSWS-12 (1022 vs 516):

- W 12 miesiącu (917 vs 448): 1,53 (95%CI: 0,20; 2,86) vs 3,36 (95%CI: 1,58; 5,14); MD = -1,83 (95%CI: -3,85; 0,19); p = 0,076
- W 24 miesiącu (401 vs 194): 4,16 (95%CI: 2,49; 5,82) vs 5,38 (95%CI: 3,09; 7,67); MD = -1,23 (95%CI: -3,89; 1,44); p = 0,37
- Średnia ze wszystkich wizyt (do 30 miesiąca włącznie): 2,69 (95%CI: 1,46; 3,92) vs 4,46 (95%CI: 2,82; 6,10); MD = -1,77 (95%CI: -3,59; 0,05); p = 0,057

Liczba nowych lub zwiększających się ognisk choroby w T2:

Pacjenci bez nowych lub powiększających się zmian: 584/1026 (57%) vs 190/510 (37%)

Średnia ze wszystkich wizyt: 0,70 (95%CI: 0,58; 0,84) vs 3,60 (95%CI: 3,03 to 4,29); **Rate ratio = 0,19 (95%CI: 0,16; 0,24); p < 0,0001**

Ogniska ulegające wzmocnieniu gadolinowemu w T1:

Pacjenci bez nowych zmian: 917/1026 (89%) vs 341/510 (67%)

Średnia liczba zmian: (996 vs 496): 0,08 (95%CI: 0,07; 0,10) vs 0,60 (95%CI: 0,47; 0,76); **Rate ratio = 0,14 (95%CI: 0,10; 0,19); p < 0,0001**

Odsetek zmian w objętości mózgu w porównaniu do wartości wyjściowych (894 vs 436):

- W 12 miesiącu (903 vs 439): -0,28% (95%CI: -0,34; -0,23) vs -0,46% (95%CI: -0,52; -0,39); **MD = 0,18 (95%CI: 0,10; 0,25); p < 0,0001**
- W 24 miesiącu (470 vs 239): -0,71% (95%CI: -0,78; -0,64) vs -0,84% (95%CI: -0,93; -0,75); **MD = 0,13 (95%CI: 0,02; 0,24); p = 0,020**
- Średnia zmian w miesiącach 12-24: -0,50% (95%CI: -0,55; -0,44) vs -0,65% (95%CI: -0,72; -0,58); **MD = 0,15 (95%CI: 0,07; 0,23); p = 0,0002**

Zamiana terapii na siponimod bez zaślepienia: 116/1100 (10,5%) vs 94/546 (17,2%)

Najważniejsze punkty końcowe przedstawione w doniesieniach do badania EXPAND:

Mayzent® (siponimod)

w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z aktywnością choroby

EXPAND (publikacja Kappos 2018, doniesienia Arnold 2019, Arnold 2020, Benedict 2018, Benedict 2018a, Benedict 2019, Cree 2018, Cree 2018a, Cutter 2019, Cutter 2020, Fox 2020, Gold 2019, Kappos 2019, Kappos 2020 i Vermersch 2019; NCT 01665144)

Zmiana wyniku skali SDMT (SIP vs PBO): **MD = 2,48, p = 0,0004**

Utrzymujące się pogorszenie wyniku SDMT o ≥ 4 punkty (SIP vs PBO): **HR = 0,79 (95% CI: 0,65; 0,96), p = 0,0157**

Ryzyko wystąpienia progresji do EDSS ≥ 7 punktów (SIP vs PBO): **HR = 0,64 (95% CI: 0,41; 1,00), p = 0,0483**

Ocena złożonego punktu końcowego uwzględniającego progresję niepełnosprawności fizycznej oraz upośledzenia funkcji poznawczych (CEP) – czas do wystąpienia progresji według tego wskaźnika (SIP vs PBO): **HR = 0,75 (95% CI: 0,63; 0,88), p = 0,0008**

W tabeli poniżej zestawiono wynik oceny w podgrupie chorych z aktywną chorobą (obecność rzutów w ciągu 2 lat poprzedzających badanie lub wyjściowo obecność ≥ 1 zmiany w obrazie T1 Gd+), na podstawie doniesienia Gold 2019.

Oceniany punkt końcowy	SIP (N = 516) vs PBO (N = 263)
CDP-3	0,69 (95% CI: 0,53; 0,91), p = 0,0094
CDP-6	0,63 (95% CI: 0,47; 0,86), p = 0,0040
Pogorszenie o 4 punkty wyniku SDMT utrzymujące się przynajmniej 6 miesięcy	0,73 (95% CI: 0,53; 1,01), p = 0,0561
Procentowe zmniejszenie ARR	46%, p = 0,0005
Procentowe zmniejszenie liczby zmian T1 Gd+	85%, p < 0,0001
Procentowe zmniejszenie nowych/powiększających się zmian w obrazie T2	80%, p < 0,0001
Różnica średnich zmian objętości zmian chorobowych w obrazie T2 w miesiącach 12-24 [mm ³]	-1161,5, p < 0,0001
Różnica średnich zmian objętości mózgu w miesiącach 12-24 [mm ³]	0,128, p = 0,1153

Analiza bezpieczeństwa (siponimod vs placebo) (1099 vs 546)

AEs ogółem: 975 (89%) vs 445 (82%)

Nieciężkie (*non-serious*) AEs, prowadzące do przerwania leczenia: 48 (4%) vs 15 (3%)

AEs prowadzące do zgonu: 4 (<1%) vs 4 (1%)

Ciężkie AEs: 197 (18%) vs 83 (15%)

Ciężkie AEs, prowadzące do przerwania leczenia: 36 (3%) vs 13 (2%)

AEs powiązane z modulatorami receptora S1P – przedstawiono występujące u powyżej 10% pacjentów z każdej z grup :

- Infekcje i zakażenia pasożytnicze (klasyfikacja SOC (ang. *System Organ Classes*)): 539 (49%) vs 268 (49%)
- Zdarzenia, przy których następuje konieczność przeprowadzenia badań diagnostycznych wątroby i oceny objawów (ang. *Liver-related investigations, signs and symptoms*): 135 (12%) vs 21 (4%)
- Nadciśnienie (wąski zakres wyszukiwania SMQ): 137 (12%) vs 50 (9%)
- Nadciśnienie (termin preferowany (ang. *preferred term*)): 115 (10%) vs 41 (8%)

Ciężkie AEs, które wystąpiły u $\geq 0,5\%$ pacjentów w każdej z grup:

- Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej: 10 (1%) vs 2 (<1%)
- Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej: 5 (<1%) vs 1 (<1%)
- Rak podstawnokomórkowy skóry: 11 (1%) vs 6 (1%)
- Wstrząśnienie mózgu: 5 (<1%) vs 0 (0%)
- Depresja: 5 (<1%) vs 2 (<1%)
- Zakażenie układu moczowego: 13 (1%) vs 6 (1%)
- Próby samobójcze: 4 (<1%) vs 3 (1%)

EXPAND (publikacja Kappos 2018, doniesienia Arnold 2019, Arnold 2020, Benedict 2018, Benedict 2018a, Benedict 2019, Cree 2018, Cree 2018a, Cutter 2019, Cutter 2020, Fox 2020, Gold 2019, Kappos 2019, Kappos 2020 i Vermersch 2019; NCT 01665144)

- Zaburzenia chodu: 1 (<1%) vs 3 (1%)
- Rzuty stwardnienia rozsianego: 2 (<1%) vs 7 (1%)
- Niedowład: 0 (0%) vs 3 (1%)

Uwagi

- Po zakończeniu głównej fazy badania, pacjenci mogli wziąć udział w drugiej, rozszerzonej fazie badania (jedna grupa przyjmująca siponimod, bez zaślepienia), w której zostaną ocenione skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo po okresie obserwacji do 10 lat
- U pacjentów bez udokumentowanej oceny EDSS przed badaniem było wymagane przeprowadzenie niezależnej oceny centralnej, dotyczącej progresji niepełnosprawności, na podstawie przygotowanego formularza. Ocenę przeprowadzili prof Polman i Uitdehaag w centrum medycznym VUmc w Amsterdamie
- Na podstawie badań na zdrowych ochotnikach wykazano, że klirens siponimodu u pacjentów z allelem *CYP2C9**3 jest znacznie niższy w porównaniu do pacjentów z bardziej powszechnie występującym genotypem *CYP2C9**1*1 (typ dziki), dlatego z uwagi na bezpieczeństwo pacjentów, przed udziałem w badaniu wymagane było przeprowadzenie odpowiednich testów na polimorfizm genu *CYP2C9*
- W przypadku pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów wymaganych do udziału w badaniu w trakcie wstępnej oceny, jeżeli ich stan zdrowia po czasie uległ poprawie (np. w wyniku leczenia), mogli oni poddać się ponownej ocenie wedle uznania badacza i po spełnieniu wymaganych kryteriów zostać włączeni do badania
- W doniesieniu konferencyjnym *Gold 2019* przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych z aktywną chorobą (obecność rzutów w ciągu 2 lat poprzedzających badanie lub wyjściowo obecność ≥ 1 zmiany w obrazie T1 Gd+), która reprezentuje grupę najbardziej zgodną z przyjętymi kryteriami włączenia w programie lekowym

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
dr n. med. Marcin Kaczor	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
mgr Rafał Wójcik	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
mgr Mirosław Rolka	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opis oceny skuteczności, opis bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego, wyniki, ograniczenia analizy, wnioski, korekta i formatowanie tekstu
mgr Dominika Schabikowska	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opis metodyki odnalezionego badania, opis oceny bezpieczeństwa, przegląd doniesień konferencyjnych, wyniki, przegląd badań w toku, opis dodatkowego bezpieczeństwa, charakterystyka badania pierwotnego, korekta i formatowanie tekstu
mgr Łukasz Kaczyński	opis badań wtórnych, przegląd doniesień konferencyjnych, opis mitoksantronu w populacji pacjentów z SPMS, wyniki, dyskusja, korekta i formatowanie tekstu
lek. Magdalena Górecka	dyskusja, korekta i formatowanie tekstu
Wojciech Staśkiewicz	ocena wiarygodności zewnętrznej, korekta i formatowanie tekstu
mgr Dariusz Pawlik	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	21
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.	21
Tabela 4. Kryteria PICOS.	21
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanaliz.	26
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności i bezpieczeństwa siponimodu w terapii wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.	27
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania EXPAND (publikacja Kappos 2018).	31
Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu EXPAND (publikacja Kappos 2018).	35
Tabela 9. Przepływ pacjentów, u których stwierdzono postać aktywna SPMS, badanie EXPAND (doniesienie Gold 2019).	36
Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu EXPAND przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration; (publikacja Kappos 2018).	38
Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania; badanie EXPAND (publikacja Kappos 2018)	41
Tabela 12. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, populacja ITT, siponimod vs placebo, badanie EXPAND (publikacja Kappos 2018).	45
Tabela 13. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, postać aktywna SPMS vs mITT, badanie EXPAND (doniesienie Gold 2019).	48
Tabela 14. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie EXPAND, siponimod vs placebo, (publikacja Kappos 2018).	50
Tabela 15. Ocena zgodności metodologii badania EXPAND z wnioskowanym programem lekowym – kryteria kwalifikacji pacjentów.	52
Tabela 16. Definicje punktów końcowych oceny skuteczności uwzględnionych w badaniu EXPAND.	57
Tabela 17. Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-3), siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie EXPAND.	59
Tabela 18. Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-3), siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie EXPAND (doniesienie konferencyjne Gold 2019).	60
Tabela 19. Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-3), siponimod vs placebo, analiza w wybranych podgrupach, badanie EXPAND.	60
Tabela 20. Dodatkowa ocena CDP-3 w podgrupach/analizach, siponimod vs placebo, badanie EXPAND (doniesienia Cree 2018, Cree 2018a).	64
Tabela 21. Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-6), siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie EXPAND.	65

Tabela 22. Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-6), siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie konferencyjne <i>Gold 2019</i>).	65
Tabela 23. Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-6), siponimod vs placebo, analiza w predefiniowanych podgrupach, badanie <i>EXPAND</i>	66
Tabela 24. Dodatkowa ocena CDP-6 w podgrupach/analizach, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienia <i>Cree 2018, Cree 2018a</i>).....	69
Tabela 25. Średnioroczna częstość rzutów choroby, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie <i>EXPAND</i> . 70	
Tabela 26. Średnioroczna częstość rzutów choroby, siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie konferencyjne <i>Gold 2019</i>).	70
Tabela 27. Czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie <i>EXPAND</i>	71
Tabela 28. Czas do pogorszenia wyniku testu T25FW o przynajmniej 20%, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie <i>EXPAND</i>	71
Tabela 29. Czas do pogorszenia wyniku testu T25FW o przynajmniej 20%, siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie konferencyjne <i>Gold 2019</i>).....	72
Tabela 30. Zmiana od wartości wyjściowej wyniku MSWS-12, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie <i>EXPAND</i>	72
Tabela 31. Zmiana od wartości wyjściowej objętości ognisk chorobowych w obrazie T2, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie <i>EXPAND</i>	73
Tabela 32. Zmiana od wartości wyjściowej objętości ognisk chorobowych w obrazie T2, siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie konferencyjne <i>Gold 2019</i>).	74
Tabela 33. Średnia liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie <i>EXPAND</i>	74
Tabela 34. Odsetek pacjentów bez nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2, siponimod vs placebo, ogólna populacja, badanie <i>EXPAND</i>	75
Tabela 35. Średnia liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i>	75
Tabela 36. Średnia liczba nowych zmian T1 Gd+ w okresie 24 miesięcy, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i>	76
Tabela 37. Odsetek pacjentów bez nowych zmian T1 Gd+ w okresie 24 miesięcy, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i>	76
Tabela 38. Średnia liczba nowych zmian T1 Gd+ w okresie 24 miesięcy, siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie konferencyjne <i>Gold 2019</i>).	77
Tabela 39. Procentowa zmiana objętości mózgu w stosunku do wartości wyjściowej, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i>	77

Tabela 40. Procentowa zmiana objętości istoty szarej oraz wzgórza w stosunku do wartości wyjściowej, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie <i>Arnold 2019</i>).	79
Tabela 41. Charakterystyki wyjściowe pacjentów, u których wykonano obrazowanie MRI o wysokiej rozdzielczości vs obrazowanie MRI o standardowej rozdzielczości vs zestawienie zbiorcze danych (populacja mITT), badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie <i>Arnold 2019</i>).	80
Tabela 42. Procentowa zmiana objętości istoty szarej oraz wzgórza w stosunku do wartości wyjściowej, siponimod vs placebo, podgrupy wyróżnione względem rozdzielczości skanu MRI (populacja PPS), badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie <i>Arnold 2019</i>).	81
Tabela 43. Procentowa zmiana objętości mózgu w stosunku do wartości wyjściowej, siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie konferencyjne <i>Gold 2019</i>).	82
Tabela 44. Bezwzględne zmiany w medianie MTR względem wartości wyjściowych, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie <i>Arnold 2020</i>).	83
Tabela 45. Ocena ryzyka konieczności zastosowania leczenia ratunkowego, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i>	84
Tabela 46. Zmiana od wartości wyjściowej wyniku skal SDMT oraz PASAT po 24 miesiącach, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienia <i>Benedict 2018</i> , <i>Benedict 2018a</i>).	85
Tabela 47. Ocena kierunku zmian wyniku SDMT o przynajmniej 3 punkty, lub przynajmniej 4 punkty, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie <i>Benedict 2018</i>).	86
Tabela 48. Ocena utrzymującej się przynajmniej 6 miesięcy zmiany wyniku SDMT o ≥ 4 punkty, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie <i>Benedict 2019</i>).	86
Tabela 49. Ocena utrzymującego się przynajmniej 6 miesięcy pogorszenia wyniku SDMT o ≥ 4 punkty, siponimod vs placebo, podgrupa chorych z aktywną chorobą, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie konferencyjne <i>Gold 2019</i>).	88
Tabela 50. Ocena ryzyka wystąpienia progresji do EDSS ≥ 7 punktów, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie <i>Vermersch 2019</i>).	90
Tabela 51. Ocena złożonego punktu końcowego CEP, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie <i>Kappos 2019</i>).	91
Tabela 52. Ocena złożonego punktu końcowego CEP, analiza w wybranych podgrupach, badanie <i>EXPAND</i> (doniesienie <i>Kappos 2019</i>).	92
Tabela 53. Ocena AEs ogółem, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i>	95
Tabela 54. Najczęstsze AEs, zarejestrowane u przynajmniej 5% pacjentów w każdej z grup, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i>	95
Tabela 55. Ocena AEs ciężkich, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i>	97
Tabela 56. Poszczególne AEs ciężkie, zarejestrowane u przynajmniej 0,5% pacjentów w każdej z grup, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i>	97

Tabela 57. Ocena AEs prowadzących do zakończenia leczenia, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i> .	98
Tabela 58. Ocena częstości występowania zgonów, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i> .	99
Tabela 59. Ocena różnic średnich pomiarów tętna u monitorowanych kardiologicznie pacjentów, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i> .	100
Tabela 60. Ocena AEs charakterystycznych dla modulatorów receptora S1P, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i> .	102
Tabela 61. Ocena wystąpienia nowotworów złośliwych jako AEs, populacja bezpieczeństwa, siponimod vs placebo, badanie <i>EXPAND</i> .	104
Tabela 62. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych (<i>ChPL Mayzent 2020</i>).	106
Tabela 63. Podsumowanie głównych wyników, siponimod vs placebo, populacja z aktywną chorobą i populacja ogólna, badanie <i>EXPAND</i> .	120
Tabela 64. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	131
Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	131
Tabela 66. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	132
Tabela 67. Kryteria PICOS stosowane w dodatkowym wyszukiwaniu pierwotnych badań klinicznych.	132
Tabela 68. Badania wykluczone w ramach dodatkowego wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.	133
Tabela 69. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	139
Tabela 70. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	140
Tabela 71. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	142
Tabela 72. Rozszerzona skala niesprawności ruchowej EDSS (<i>Członkowska 2019</i>).	148
Tabela 73. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	157
Tabela 74. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	157
Tabela 75. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	157
Tabela 76. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>EXPAND</i> .	158

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	30
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>EXPAND</i> (Kappos 2018).	40
Wykres 3. Czas do 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-3), siponimod vs placebo, analiza w predefiniowanych podgrupach, badanie <i>EXPAND</i>	63
Wykres 4. Czas do 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niesprawności w EDSS (CDP-6), siponimod vs placebo, analiza w predefiniowanych podgrupach, badanie <i>EXPAND</i>	68
Wykres 5. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych – wyszukiwanie dodatkowe.	135

Piśmiennictwo

- AAN 2018** American Association of Neurology. Practice guideline: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2018
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiTAWA Betaferon 2015** Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Betaferon (interferonum beta-1b) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35). AOTMiT-OT-4351-38/2015. Październik 2015. Dostępne pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/112/AWA/112_AW_OT_4351_38_Betaferon_SPMS_2015.10.16.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.03.2020 r.
- APD Mayzent 2020** Analiza problemu decyzyjnego: Mazyent (siponimod) w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego. Aestimo Kraków 2020 r.
- Arnold 2019** Arnold D, Fox R, Bar-Or A, et al. Effect of Siponimod on Cortical Grey Matter and Thalamic Volume in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis - Results of the EXPAND Study. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), September 2019., Sep 11, 2019; 278743; P382
- Arnold 2020** Arnold D, Cree BAC, Bar-Or A, et al. Magnetization Transfer Imaging in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients Treated with Siponimod: Results from the Phase 3 EXPAND Study. Neurology 2020, 94 (15 Supplement): poster 4037
- Barr 2004** Barr W, Morrison C, Zaroff C et al. Use of Brief Visuospatial Memory Test - Revised (BVRT-R) in neuropsychological evaluation of epilepsy surgery candidates. E&B 2004, 5. 175-9
- Benedict 2017** Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. Mult Scler. 2017, 23(5):721–733
- Benedict 2018** Benedict RH, Cree B, Tomic D, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Vermersch P, Pohlmann H, Karlsson G, Dahlke F, Kappos L. B EPR2103 - Siponimod Improves Cognitive Processing Speed in Patients with SPMS: Results from Phase 3 EXPAND Study. 2018 European Journal of Neurology, 25 (Suppl. 2):277-573
- Benedict 2018a** Benedict RH, Cree B, Tomic D, Fox R, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Vermersch P, Pohlmann H, Karlsson G, Dahlke F, Kappos L. Impact of Siponimod on Cognition in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Results From Phase 3 EXPAND Study (S44.004). Neurology. 2018;90(15 Supplement). https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/S44.004. Accessed January 17, 2020.
- Benedict 2019** Benedict RH, Fox R, Tomic D, Cree B, Vermersch P, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Ritter S, Karlsson G, Wolf C, Kappos L. EPO3212 Siponimod improves cognitive processing speed in patients with secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND subgroup analyses. European Journal of Neurology, 2019; 26 (Suppl. 1):745-935
- Biogenacare-forms 2020** Formularz badania dostępny na stronie internetowej: https://www.biogenacare-forms.ca/en_ca/resources/tools-and-downloads.html
Data ostatniego dostępu: 24.01.2020
- Boneschi 2013** Boneschi M, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis (review). Cochrane Database Syst Rev . 2013 May 31;(5):CD002127.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.

- Brola 2019** Brola W. Profil polskich pacjentów z postępującymi postaciami stwardnienia rozsianego. MS Report. Vol. 8/Nr 3(30)/2019: 5-11.
- ChPL Mayzent 2020** Charakterystyka Produktu leczniczego Mayzent z dnia 24 marca 2020 roku. Union Register of medicinal products for human use.
Dostępne pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mayzent>
Data ostatniego dostępu: 29.04.2020 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.
- Cree 2018** Cree B, Fox R, Giovannoni G, Vermersch P, Bar-Or A, Gold R, Tomic D, Magnusson B, Rouyrre N, Meier DP, Karlsson G, Dahlke F, Kappos L. Siponimod affects disability progression in SPMS patients independent of relapse activity: results from the phase II EXPAND study. European Journal of Neurology, 2018; 25 (Suppl. 2):16-89 O330
- Cree 2018a** Cree B, Fox R, Giovannoni G, Vermersch P, Bar-Or A, Gold R, Magnusson B, Rouyrre N, Meier DP, Tomic D, Karlsson G, Dahlke F, Kappos L. Uncoupling the Impact on Relapses and Disability Progression: Siponimod in Relapsing and Non-relapsing Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis in the Phase III EXPAND Study (S8.005). Neurology. 2018;90(15 Supplement):S8.005.
- Cutter 2019** Cutter G, Meng X, Bar-Or A, et al. Effect of siponimod on disability in EXPAND re-examined with two new subscales of the Expanded Disability Status Scale in patients with secondary progressive multiple sclerosis. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 11-13 September 2019.; P435
- Cutter 2020** Cutter G, Meng X, Bar-Or A, et al. Effect of Siponimod on Disability in EXPAND Re-examined with Two New Subscales of the Expanded Disability Status Scale in Patients with SPMS. Dostępne online pod adresem: <https://index.mirasmart.com/AAN2020/PDFfiles/AAN2020-004051.html>. Data ostatniego dostępu: 24 kwietnia 2020 r.
- Członkowska 2019** Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. Rozdział G. Wersja elektroniczna. W: Gałeczki P. Interna Szczeklika 2019.
- Dumitrescu 2019** Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Expert Opin Pharmacother 2019; 20(2):143-150.
- EAN 2018** Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 2018, Vol. 24(2) 96–120
- Edan 1997** Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Brochet B, Berry I, Rolland Y, Froment JC, Cabanis E, Iba-Zizen MT, Gandon JM, Lai HM, Moseley I, Sabouraud O. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62(2):112-118
- EMA 2016** EMA. Questions and answers on Novantrone and associated names (mitoxantrone 2 mg/ml concentrate for solution for infusion). 24/06/2016. Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-novantrone-associated-names-mitoxantrone-2-mg/ml-concentrate-solution-infusion_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 16.03.2020 r.
- EMA 2020** European Medicines Agency. Mayzent (siponimod). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/mayzent>
Data ostatniego dostępu: 29.04.2020 r.

- EudraVigilance 2020** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 29.04.2020 r.
- EUnetHTA 2020** EUnetHTA Joint Action 3 WP4. Siponimod for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease evidenced by relapses or imaging features of inflammatory activity. Version 2.0, 03/03/2020. Dostępne online pod adresem: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/03/PTJA08-siponimod-final-assessment-report-v2.0.pdf>
Data ostatniego dostępu: 13.03.2020 r.
- EUnetHTA 2020a** Core Submission Dossier PTJA08. Siponimod (Mayzent®) for the treatment of adult patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) with active disease. Dostępne online pod adresem: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/02/PTJA08-Core-Submission-Dossier-Novartis.pdf>
Data ostatniego dostępu: 13.03.2020 r.
- FDA 2020** Food and Drug Administration. Mayzent (siponimod). 3/26/2019. Dostęp online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209884s000lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 29.04.2020 r.
- FDA 2020a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 29.04.2020 r.
- Fox 2020** Fox R, Arnold D, Giovannoni G, et al. Siponimod Reduces Grey Matter Atrophy in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Subgroup Analyses from the EXPAND Study. *Neurology* 2020, 94 (15 Supplement): poster 1130
- Gold 2019** Gold R, Kappos L, Bar-Or A, Vermersch P, Giovannoni G, Fox R, Rouyrre N, Karlsson G, Cree B. Efficacy of Siponimod in secondary progressive multiple sclerosis patients with active disease: the EXPAND study subgroup analysis. *ECTRIMS Online Library*. Sep 12, 2019; 279110; P750
- Hartung 2002** Hartung H-P, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9350):2018-2025
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kappos 2016** Kappos L B-OA, Cree B, Fox R, et al. Baseline subgroup characteristics of EXPAND: a phase 3 study of siponimod (BAF312) for the Treatment of Secondary progressive multiple sclerosis (P3.084). *Neurology*. 2016;86(16):suppl. P3.084.
- Kappos 2016a** Kappos L B-OA, Cree B, et al. Efficacy and safety of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis—results of the placebo controlled, double-blind, phase III EXPAND study. *ECTRIMS 2016*. London: *ECTRIMS Online Library*; 2016.
- Kappos 2018** Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet (london, england)* 2018; 391(10127):1263-1273
- Kappos 2019** Kappos L, Vermersch P, Cree B, Benedict RH, Giovannoni G, Bar-Or A, Gold R, Arnould S, Rouyrre N, Karlsson G, Meier DP, Dahlke F, Wolf C, Tomic D, Fox R. EPR2075 Assessment of

- disease progression in patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) using a novel functional composite endpoint, 2019; 26 (Suppl. 1):112-346
- Kappos 2020** Kappos L, Giovannoni G, Gold R. Long-term Efficacy and Safety of Siponimod in Patients with SPMS: EXPAND Extension Analysis Up to 5 Years. *Neurology* 2020, 94 (15 Supplement): poster 4128
- Khatri 2006** Khatri BO, Wroblewski M, Kramer J, et al. Mitoxantrone in Worsening Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Prospective, Open-Label Study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2006;67(1):55-65
- Kiely 2014** Kiely K M, Butterworth P, Watson N, Wooden M. The Symbol Digit Modalities Test: Normative Data from a Large Nationally Representative Sample of Australians. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014, 29(8):767-75
- Kragt 2006** Kragt JJ, Nielsen JM, van der Linden FAH, Uitdehaag BMJ, Polman CH. How similar are commonly combined criteria for EDSS progression in multiple sclerosis?. *Mult Scler*. 2006 Dec;12(6):782-6.
- Kurtzke 1983** Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1444. doi:10.1212/WNL.33.11.1444.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Lublin 1996** Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996, 46, 907-11.
- Mancardi 2015** Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, Donelli A, Lugaresi A, Di Bartolomeo P, Rottoli MR, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84(10):981-988
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Mokkink 2016** Mokkink L B, Galindo-Garre F, Uitdehaag B M. Evaluation of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12) in a Dutch sample: Application of item response theory. *Mult Scler*. 2016, Dec;22(14):1867-1873
- Motl 2017** Motl R W, Cohen J A, Benedict R et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017, Apr; 23(5): 704–710.
- MSTrust 2018a** Multiple Sclerosis Trust. Secondary progressive multiple sclerosis. Update October 2018.
- MZ 02/04/2012** 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.
- MZ 20/12/2019** Obwieszczenie z dnia 20 grudnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r.
- Nandoskar 2017** Nandoskar A, Raffel J, Scalfari AS, Friede T, Nicholas RS. Pharmacological Approaches to the Management of Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Drugs* 2017; 77(8):885-910.
- Ozakbas 2015** Ozakbas S, Cinar B P, Gurkan M A et al. Paced Auditory Serial Addition Test: National Normative Data. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016, 140: 97-9
- Parmenter 2007** Parmenter B A, Weinstock-Guttman G et al. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler*. 2007, 13(1):52-7

- Paul 2007** Paul F, Dorr J, Wurfel J. Early mitoxantrone-induced cardiotoxicity in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, 78:198-200.
- PTN 2016** Losy J, Bartosik-Psujek H, Członkowska A, et al. Leczenie stwardnienia rozlanego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2016;12(2):80-95
- Rahimdel 2015** Rahimdel A, Zeinali A, Mellat A. Evaluating the Role of Corticosteroid Pulse Therapy in Patients With Secondary Progressive Multiple Sclerosis Receiving Mitoxantrone: A Double Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17(10):e30618
- Rudick 2009** Rudick RA, Polman CH, Cohen JA, Walton MK, Miller AE, Confavreux C, Lublin FD, Hutchinson M, O'Connor PW, Schwid SR, Balcer LJ, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2009 15: 984
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Tanigawa 2017** Tanigawa M, Stein J, Park J, Kosa P, Cortese I, Bielekova B. Finger and foot tapping as alternative outcomes of upper and lower extremity function in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017 Jan 1;3(1):2055217316688930.
- Tombaugh 2006** Tombaugh T N, A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol*. 2006, 21(1):53-76
- URPL 2020** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>
Data ostatniego dostępu: 29.04.2020 r.
- van de Wyngaert 2001** van de Wyngaert FA, Beguin C, D'Hooghe MB, Dooms G, Lissioir F, Carton H, Sindic CJ. A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2001; 101(4):210-216
- Vermersch 2019** Vermersch P, Gold R, Kappos L, et al. Siponimod Delays the Time to Wheelchair in Patients with SPMS: Results from the EXPAND study. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Sep 12, 2019; 279456; 158
- Walczak 2008** Walczak A. Skale kliniczne oceny niesprawności — znaczenie praktyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2008, tom 4, supl. A
- Wawrzyniak 2020** Wawrzyniak S, Rzepiński Ł. Is there a new place for mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis? *Neurol Neurochir Pol* 2020;54(1):54-61
- WHO-UMC 2020** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 29.04.2020 r.