

**FINGOLIMOD W LECZENIU II LINII  
POSTACI RZUTOWO-REMISYJNEJ  
STWARDNIENIA ROZSIANEGO  
U DOROSŁYCH**

**ANALIZA KLINICZNA**

Wersja 2.5

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/05  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 022 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Autorzy:**

████████████████████  
████████████████████  
████████████████████  
████████████████████

Warszawa, 31 sierpnia 2012

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Koordynator prac nad raportem</li><li>• Tworzenie koncepcji analizy</li><li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li><li>• Opracowanie wyników</li><li>• Ograniczenia i dyskusja</li><li>• Pomoc w uzyskaniu konsensusu</li></ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tworzenie koncepcji analizy</li><li>• Tworzenie strategii wyszukiwania</li><li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li><li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li><li>• Opracowanie wyników</li><li>• Ograniczenia i dyskusja</li><li>• Kontrola obliczeń</li></ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tworzenie strategii wyszukiwania</li><li>• Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li><li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li></ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li><li>• Opracowanie wyników</li><li>• Kontrola obliczeń</li></ul>

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

#### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>20</b>
<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>29</b>
<b>2. Metodyka .....</b>	<b>29</b>
2.1. Źródła danych .....	31
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	32
2.3. Strategia wyszukiwania .....	38
2.4. Selekcja odnalezionych badań .....	39
2.5. Ocena jakości informacji.....	40
2.6. Analiza statystyczna .....	40
<b>3. Badania włączone do analizy .....</b>	<b>43</b>
3.1. Badania włączone do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.....	55
<b>4. Ocena homogeniczności.....</b>	<b>56</b>
4.1. Fingolimod vs natalizumab .....	56
4.2. Fingolimod vs octan glatirameru.....	62
4.3. Fingolimod vs interferon beta-1a s.c.....	67
4.3.1. Fingolimod vs interferon beta-1a s.c.w dawce 22 µg.....	67
4.3.2. Fingolimod vs interferon beta-1a s.c. w dawce 44 µg.....	71
4.4. Fingolimod vs interferon beta-1b s.c.....	78
<b>5. Charakterystyka włączonych badań.....</b>	<b>82</b>
5.1. Metodyka włączonych badań.....	82
5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów.....	85
5.3. Charakterystyka uczestników badań .....	87
5.4. Interwencja .....	91
5.5. Punkty końcowe.....	91

---

<b>6.</b>	<b>Skuteczność kliniczna .....</b>	<b>96</b>
6.1.	Porównanie skuteczności stosowania fingolimodu względem placebo.....	97
6.1.1.	Częstość rzutów .....	103
6.1.1.1.	Roczna częstość rzutów.....	103
6.1.1.2.	Brak potwierdzonego rzutu choroby .....	106
6.1.2.	Zmiany w obrazie MRI .....	107
6.1.2.1.	Brak nowych ognisk zapalnych stwierdzanych za pomocą MRI... ..	107
6.1.2.2.	Brak ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem .....	109
6.1.2.3.	Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem .....	111
6.1.2.4.	Brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych .....	114
6.1.2.5.	Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.....	115
6.1.2.6.	Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych .....	118
6.1.2.7.	Zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych .....	118
6.1.2.8.	Zmiana objętości mózgu.....	119
6.1.3.	Progresja choroby i zmiany w skalach nasilenia niepełnosprawności .....	121
6.1.3.1.	Brak postępu niepełnosprawności.....	121
6.1.3.2.	Ocena stopnia niepełnosprawności na podstawie EDSS .....	125
6.1.3.3.	Ocena stopnia niepełnosprawności na podstawie MSFC.....	126
6.1.4.	Utrata chorych z badania.....	127
6.1.4.1.	Utrata chorych z badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego .....	127
6.1.5.	Zgony.....	131

---

6.2.	Podsumowanie wyników skuteczności fingolimodu względem placebo .....	132
6.3.	Porównanie skuteczności stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m.....	160
6.3.1.	Częstość rzutów .....	165
6.3.1.1.	Roczna częstość rzutów.....	165
6.3.1.2.	Brak potwierdzonego rzutu choroby .....	168
6.3.1.3.	Obecność rzutu choroby .....	170
6.3.2.	Zmiany w obrazie MRI .....	171
6.3.2.1.	Brak ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem .....	171
6.3.2.2.	Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem .....	171
6.3.2.3.	Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w obrazach T1-zależnych .....	174
6.3.2.4.	Brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.....	175
6.3.2.5.	Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.....	176
6.3.2.6.	Zmiana objętości hiperintensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.....	179
6.3.2.7.	Zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych.....	179
6.3.2.8.	Zmiana objętości mózgu.....	180
6.3.3.	Progresa choroby i zmiany w skalach nasilenia niepełnosprawności .....	181
6.3.3.1.	Brak postępu niepełnosprawności.....	181
6.3.3.2.	Ocena stopnia niepełnosprawności na podstawie EDSS .....	183
6.3.3.3.	Ocena stopnia niepełnosprawności na podstawie MSFC.....	183
6.3.4.	Status „brak choroby” .....	184

---

6.3.5.	Utrata chorych z badania.....	185
6.3.5.1.	Utrata chorych z badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego .....	185
6.3.6.	Zgony.....	188
6.3.7.	Aktywna postać choroby.....	189
6.4.	Podsumowanie wyników skuteczności fingolimodu względem interferonu beta-1a .....	190
6.5.	Uzupełniające wyniki porównania skuteczności stosowania fingolimodu względem placebo (6 - 12 miesięcy) .....	215
6.6.	Uzupełniające wyniki porównania skuteczności stosowania fingolimodu względem placebo (24 - 48 miesięcy) .....	218
6.7.	Uzupełniające wyniki porównania skuteczności stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m. (13 - 24 miesiące).....	220
6.8.	Porównanie skuteczności stosowania fingolimodu względem natalizumabu	223
6.9.	Porównanie skuteczności stosowania fingolimodu względem octanu glatiramery.....	223
6.10.	Porównanie skuteczności stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1a s.c.....	224
6.11.	Porównanie skuteczności stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1b s.c.....	224
<b>7.</b>	<b>Bezpieczeństwo .....</b>	<b>224</b>
7.1.	Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu względem placebo .....	224
7.1.1.	Działania niepożądane w ujęciu ogólnym .....	224
7.1.1.1.	Działania niepożądane ogółem .....	224
7.1.1.2.	Ciężkie działania niepożądane ogółem .....	225
7.1.2.	Infekcje .....	225
7.1.2.1.	Infekcje ogółem .....	225

---

7.1.2.2.	Ciężkie infekcje ogółem.....	226
7.1.2.3.	Infekcje górnych dróg oddechowych .....	226
7.1.2.4.	Zapalenie nosogardzieli .....	227
7.1.2.5.	Zapalenie zatok .....	227
7.1.2.6.	Zapalenie gardła.....	227
7.1.2.7.	Zapalenie śluzówki nosa .....	228
7.1.2.8.	Infekcja wirusem grypy .....	228
7.1.2.9.	Infekcja dolnych dróg oddechowych.....	229
7.1.2.10.	Zapalenie płuc.....	229
7.1.2.11.	Infekcja wirusem opryszczki.....	230
7.1.2.12.	Zakażenie dróg moczowych .....	230
7.1.2.13.	Zapalenie oskrzeli .....	231
7.1.2.14.	Ciężkie zakażenie dróg moczowych.....	231
7.1.3.	Zaburzenia ze strony układu nerwowego .....	232
7.1.3.1.	Ból głowy .....	232
7.1.3.2.	Zawroty głowy .....	232
7.1.3.3.	Parestezje .....	233
7.1.3.4.	Ciężki ból głowy.....	233
7.1.3.5.	Ciężka padaczka .....	234
7.1.3.6.	Rzut SM.....	234
7.1.4.	Zaburzenia ogólnoustrojowe i metaboliczne.....	235
7.1.4.1.	Obrzęk płamki żółtej.....	235
7.1.4.2.	Zmęczenie.....	235
7.1.4.3.	Wzrost masy ciała .....	235
7.1.4.4.	Złe samopoczucie .....	236

---

7.1.4.5.	Gorączka .....	236
7.1.4.6.	Ciężki ból w klatce piersiowej.....	237
7.1.4.7.	Ciężki obrzęk plamki żółtej .....	237
7.1.4.8.	Ciężkie poronienia.....	237
7.1.5.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania .....	238
7.1.5.1.	Próchnica zębów .....	238
7.1.6.	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.....	238
7.1.6.1.	Biegunka .....	238
7.1.6.2.	Zaparcia .....	239
7.1.6.3.	Nudności .....	239
7.1.6.4.	Zapalenie błony śluzowej żołądka .....	240
7.1.7.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe .....	240
7.1.7.1.	Ból pleców .....	240
7.1.7.2.	Ból kończyn .....	241
7.1.7.3.	Ból stawów .....	241
7.1.7.4.	Ciężki ból pleców.....	242
7.1.7.5.	Międzykręgowe wysunięcie dysku.....	242
7.1.8.	Zaburzenia skóry .....	243
7.1.8.1.	Wysypka skórna .....	243
7.1.8.2.	Grzybica stóp .....	243
7.1.9.	Zaburzenia układu oddechowego .....	244
7.1.9.1.	Kaszel .....	244
7.1.9.2.	Duszność.....	244
7.1.9.3.	Ból jamy ustnej i gardła .....	244
7.1.10.	Nowotwory.....	245



---

7.1.10.1. Nowotwory ogółem.....	245
7.1.10.2. Rak podstawnokomórkowy.....	245
7.1.10.3. Czerniak złośliwy (w tym <i>in situ</i> ).....	246
7.1.10.4. Choroba Bowena.....	246
7.1.10.5. Rak piersi (w tym <i>in situ</i> ) .....	247
7.1.10.6. Rak macicy (stadium 0).....	247
7.1.10.7. Rak endometrium .....	247
7.1.10.8. Rak prostaty .....	248
7.1.11. Zaburzenia sercowo-naczyniowe i limfatyczne.....	248
7.1.11.1. Blok przedsionkowo-komorowy .....	248
7.1.11.2. Ciężki blok przedsionkowo-komorowy.....	249
7.1.11.3. Bradykardia, arytmia bradykardyczna, zaburzenia rytmu zatokowego.....	249
7.1.11.4. Ciężka bradykardia.....	250
7.1.11.5. Leukopenia.....	250
7.1.11.6. Limfopenia.....	251
7.1.11.7. Ciężka limfopenia .....	252
7.1.11.8. Nadciśnienie tętnicze .....	252
7.1.11.9. Ciężki zawał mięśnia sercowego.....	253
7.1.12. Zaburzenia psychiatryczne .....	253
7.1.12.1. Depresja.....	253
7.1.12.2. Ciężka depresja.....	254
7.1.12.3. Bezsenność.....	254
7.1.13. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.....	254
7.1.13.1. Zmiana liczby limfocytów.....	254

---

7.1.13.2. Zmiana liczby neutrofilii.....	255
7.1.13.3. Podwyższony poziom ALT (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy).....	256
7.1.13.4. Podwyższony poziom ALT (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy).....	257
7.1.13.5. Podwyższony poziom ALT (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy).....	257
7.1.13.6. Podwyższony poziom AST (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy).....	258
7.1.13.7. Podwyższony poziom AST (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy).....	258
7.1.13.8. Podwyższony poziom AST (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy).....	259
7.1.13.9. Podwyższony poziom GGT (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy).....	259
7.1.13.10. Podwyższony poziom GGT (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy).....	260
7.1.13.11. Podwyższony poziom GGT (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy).....	261
7.1.13.12. Podwyższony poziom bilirubiny (powyżej górnej granicy normy) .	261
7.1.13.13. Podwyższony poziom bilirubiny (powyżej 2 razy ponad górną granicę normy).....	262
7.1.13.14. Zaburzenia funkcji wątroby na podstawie wyników badań laboratoryjnych .....	262
7.1.13.15. Podwyższony poziom enzymów wątrobowych .....	263
7.1.13.16. Ciężki podwyższony poziom enzymów wątrobowych.....	264
7.1.13.17. Hipercholesterolemia.....	264
7.1.14. Utrata chorych z badania.....	265

---

7.1.14.1.	Utrata chorych z badania z powodu działań niepożądanych (I)....	265
7.1.14.2.	Utrata chorych z badania z powodu działań niepożądanych (II)...	268
7.1.14.3.	Utrata chorych z badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych .....	269
7.2.	Podsumowanie wyników bezpieczeństwa fingolimodu względem placebo ..	274
7.3.	Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m.	300
7.3.1.	Działania niepożądane w ujęciu ogólnym .....	300
7.3.1.1.	Działania niepożądane ogółem .....	300
7.3.1.2.	Działania niepożądane ogółem prowadzące do zaprzestania przyjmowania leku .....	301
7.3.1.3.	Ciężkie działania niepożądane ogółem .....	301
7.3.2.	Infekcje .....	302
7.3.2.1.	Zapalenie nosogardzieli .....	302
7.3.2.2.	Infekcje górnych dróg oddechowych .....	302
7.3.2.3.	Grypa .....	303
7.3.2.4.	Infekcja wirusem opryszczki .....	303
7.3.2.5.	Ciężka infekcja wirusem opryszczki .....	304
7.3.3.	Zaburzenia ze strony układu nerwowego .....	304
7.3.3.1.	Ból głowy .....	304
7.3.3.2.	Zawroty głowy .....	305
7.3.4.	Zaburzenia ogólnoustrojowe.....	305
7.3.4.1.	Zmęczenie.....	305
7.3.4.2.	Gorączka.....	306
7.3.4.3.	Objawy grypopodobne .....	306
7.3.5.	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.....	307
7.3.5.1.	Biegunka .....	307

---

7.3.5.2.	Nudności .....	307
7.3.6.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe .....	308
7.3.6.1.	Ból pleców .....	308
7.3.6.2.	Ból kończyn .....	308
7.3.6.3.	Ból stawów .....	309
7.3.6.4.	Ból mięśni.....	309
7.3.7.	Zaburzenia układu oddechowego .....	310
7.3.7.1.	Kaszel .....	310
7.3.7.2.	Duszność.....	310
7.3.7.3.	Ciężkie duszności.....	311
7.3.8.	Nowotwory.....	311
7.3.8.1.	Znamię melanocytowe .....	311
7.3.8.2.	Złośliwy rak podstawnokomórkowy .....	312
7.3.8.3.	Złośliwy rak podstawnokomórkowy .....	312
7.3.8.4.	Czerniak złośliwy (w tym <i>in situ</i> ).....	313
7.3.8.5.	Rak piersi (w tym <i>in situ</i> ) .....	313
7.3.9.	Zaburzenia psychiatryczne .....	314
7.3.9.1.	Depresja.....	314
7.3.10.	Zaburzenia sercowo-naczyniowe i limfatyczne.....	314
7.3.10.1.	Nadciśnienie tętnicze .....	314
7.3.10.2.	Ciężka bradykardia lub bradykardia zatokowa .....	315
7.3.10.3.	Ciężki blok przedsionkowo-komorowy I lub II stopnia .....	315
7.3.10.4.	Limfocytopenia .....	316
7.3.11.	Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.....	316
7.3.11.1.	Podwyższony poziom ALT .....	316

---

7.3.11.2. Podwyższony poziom ALT (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)	317
7.3.11.3. Podwyższony poziom AST (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)	318
7.3.11.4. Całkowita liczba limfocytów .....	318
7.3.12. Utrata chorych z badania .....	320
7.3.12.1. Utrata chorych z badania z powodu działań niepożądanych .....	320
7.3.12.2. Utrata chorych z badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych .....	323
7.4. Podsumowanie bezpieczeństwa fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m.	326
7.5. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu względem natalizumabu .....	347
7.6. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu względem octanu glatirameru .....	347
7.7. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1a s.c.	347
7.8. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1b s.c.	347
<b>8. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>348</b>
8.1. Fingolimod .....	348
8.1.1. Fingolimod w dawce 0,5 mg w okresie 12 miesięcy .....	348
8.1.2. Fingolimod w dawce 1,25 mg względem placebo w okresie 6 miesięcy	350
8.1.3. Działania niepożądane w ujęciu ogólnym .....	351
8.1.3.1. Działania niepożądane ogółem .....	351
8.1.3.2. Ciężkie działania niepożądane ogółem .....	352
8.1.3.3. Działania niepożądane/ciężkie działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu .....	352
8.1.4. Infekcje .....	353
8.1.4.1. Infekcje ogółem .....	353

---

8.1.4.2.	Ciężkie infekcje ogółem.....	354
8.1.4.3.	Infekcje górnych dróg oddechowych .....	354
8.1.4.4.	Infekcje dolnych dróg oddechowych.....	355
8.1.4.5.	Zapalenie nosogardzieli .....	355
8.1.4.6.	Grypa .....	356
8.1.4.7.	Zapalenie gardła.....	356
8.1.4.8.	Zapalenie oskrzeli .....	357
8.1.4.9.	Infekcja wirusem opryszczki .....	357
8.1.5.	Zaburzenia sercowo-naczyniowe i limfatyczne.....	357
8.1.5.1.	Blok przedsionkowo-komorowy .....	357
8.1.5.2.	Ciężki blok przedsionkowo-komorowy.....	358
8.1.5.3.	Bradykardia .....	359
8.1.5.4.	Ciężka bradykardia.....	359
8.1.5.5.	Leukopenia.....	360
8.1.5.6.	Limfopenia.....	360
8.1.6.	Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.....	361
8.1.6.1.	Zmiana liczby limfocytów.....	361
8.1.6.2.	Zmiana liczby neutrofilii .....	362
8.1.6.3.	Podwyższony poziom ALT (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy).....	362
8.1.6.4.	Podwyższony poziom ALT (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy).....	363
8.1.6.5.	Podwyższony poziom ALT (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy).....	363
8.1.6.6.	Podwyższony poziom AST (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy).....	364

---

8.1.6.7. Podwyższony poziom AST (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy).....	364
8.1.6.8. Podwyższony poziom AST (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy).....	365
8.1.6.9. Podwyższony poziom GGT (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy).....	365
8.1.6.10. Podwyższony poziom GGT (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy).....	366
8.1.6.11. Podwyższony poziom GGT (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy).....	367
8.1.6.12. Podwyższony poziom bilirubiny (powyżej górnej granicy normy) .	367
8.1.6.13. Podwyższony poziom bilirubiny (powyżej 2 razy ponad górną granicę normy).....	368
8.1.6.14. Zaburzenia funkcjonowania wątroby stwierdzone na podstawie wyników badań laboratoryjnych .....	368
8.1.6.15. Podwyższony poziom enzymów wątrobowych .....	369
8.1.7. Nowotwory .....	369
8.1.7.1. Nowotwory ogółem.....	369
8.1.8. Zaburzenia ogólnoustrojowe i metaboliczne .....	370
8.1.8.1. Obrzęk płamki żółtej.....	370
8.1.8.2. Próchnica zębów .....	370
8.1.9. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.....	371
8.1.9.1. Biegunka .....	371
8.1.9.2. Zaparcia .....	372
8.1.9.3. Nudności .....	372
8.1.9.4. Zapalenie błony śluzowej żołądka .....	372
8.1.9.5. Ból w górnej części jamy brzusznej.....	373

---

8.1.10.	Zaburzenia układu nerwowego .....	373
8.1.10.1.	Ból głowy .....	373
8.1.10.2.	Zawroty głowy .....	374
8.1.10.3.	Parestezje .....	374
8.1.10.4.	Astenia .....	375
8.1.11.	Zaburzenia ogólnoustrojowe.....	375
8.1.11.1.	Zmęczenie.....	375
8.1.11.2.	Złe samopoczucie .....	375
8.1.11.3.	Gorączka.....	376
8.1.12.	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe .....	376
8.1.12.1.	Ból pleców .....	376
8.1.12.2.	Ból stawów .....	377
8.1.13.	Zaburzenia skóry .....	377
8.1.13.1.	Wysypka skórna .....	377
8.1.13.2.	Grzybica stóp .....	378
8.1.14.	Zaburzenia układu oddechowego.....	378
8.1.14.1.	Duszność.....	378
8.1.15.	Zaburzenia psychiatryczne .....	378
8.1.15.1.	Depresja.....	378
8.1.16.	Fingolimod w dawce 1,25 mg w okresie 12 miesięcy .....	379
8.1.17.	Fingolimod w dawce 1,25 mg względem placebo w okresie 24 miesiący	381
8.1.18.	Fingolimod w dawce 5,0 mg względem placebo w okresie 6 miesięcy .....	384
8.1.19.	Fingolimod w dawce 1,25 mg względem interferonu beta-1a i.m. w okresie 12 miesięcy .....	387



---

8.1.20.	Fingolimod w dawce 1,25 mg i 5,0 mg w okresie 18 miesięcy.....	390
8.1.21.	Fingolimod w dawce 1,25 mg i 5,0 mg w okresie 36 miesięcy.....	391
8.1.22.	Fingolimod w dawce 1,25 mg i 5,0 mg w okresie 48 miesięcy.....	393
8.1.23.	Fingolimod w dawce 1,25 mg i 5,0/1,25 mg oraz fingolimod/placebo w okresie 60 miesięcy .....	394
8.1.24.	Podsumowanie uzupełniającej analizy bezpieczeństwa fingolimodu	396
8.1.25.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa fingolimodu na podstawie dokumentu PSUR .....	397
8.1.25.1.	Zdarzenia raportowane przez pracowników służby zdrowia.....	397
8.1.25.2.	Zdarzenia raportowane przez osoby nie będące pracownikami służby zdrowia .....	476
8.1.26.	Podsumowanie bezpieczeństwa na podstawie dokumentu PSUR..	522
8.1.27.	Nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa fingolimodu na podstawie komunikatów EMA, FDA i URPL.....	528
8.2.	Natalizumab.....	529
8.2.1.	Ostrzeżenie FDA dotyczące bezpieczeństwa („blackbox”).....	533
8.2.2.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa natalizumabu na podstawie komunikatu EMA.....	533
8.3.	Octan glatirameru .....	534
8.4.	Interferony beta.....	538
<b>9.</b>	<b>Podsumowanie wyników skuteczności .....</b>	<b>539</b>
9.1.	Fingolimod vs placebo .....	539
9.2.	Fingolimod vs interferon beta-1a i.m.....	540
9.3.	Fingolimod vs natalizumab .....	540
9.4.	Fingolimod vs octan glatirameru .....	541
9.5.	Fingolimod vs interferon beta-1a s.c.....	541

---

9.6. Fingolimod vs interferon beta-1b s.c.....	541
<b>10. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa.....</b>	<b>541</b>
10.1. Fingolimod vs placebo .....	541
10.2. Fingolimod vs interferon beta-1a i.m.....	542
10.3. Fingolimod vs natalizumab .....	542
10.4. Fingolimod vs octan glatirameru .....	542
10.5. Fingolimod vs interferon beta-1a s.c.....	543
10.6. Fingolimod vs interferon beta-1b s.c.....	543
<b>11. Ograniczenia.....</b>	<b>543</b>
<b>12. Wnioski końcowe.....</b>	<b>544</b>
<b>13. Dyskusja .....</b>	<b>546</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>550</b>
14.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	550
14.2. Skale oceny jakości doniesień naukowych .....	558
14.3. Strategie wyszukiwania .....	559
14.3.1. Etap I, II i IV .....	559
14.3.2. Etap III .....	560
14.3.3. Etap V (interferony beta).....	561
14.3.4. Etap V (interferon beta-1a s.c.).....	563
14.3.5. Bazy dodatkowe .....	565
14.4. Publikacje włączone do analizy – ocena krytyczna.....	567
14.5. Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia.....	590
14.6. Charakterystyka skal uwzględnionych w analizie .....	593
<b>15. Spis tabel .....</b>	<b>594</b>
<b>16. Spis rysunków.....</b>	<b>626</b>

**17. Bibliografia ..... 627**

## Indeks skrótów

Skrót	Objaśnienie
µg	microgram
9 HPT	ang. <i>nine hole peg test</i> – próba wkładania dziewięciu patyczków w otworki
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczna częstość rzutów
AST	aminotransferaza asparaginianowa
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
ECTRIMS	ang. <i>European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis</i> – Europejski Komitet ds. Leczenia i Badania Stwardnienia Rozsianego
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala stopnia niepełnosprawności
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FINGO	fingolimod
GA	octan glatirameru
GGT	gamma-glutamylotranspeptydaza
HCP	ang. <i>Health Care Professional</i> – lekarz lub inny specjalista opieki medycznej (osoba związana zawodowo z opieką medyczną)
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
i.m.	ang. <i>intramuscular</i> – domięśniowa droga podania leku
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylna droga podania leku
IFN	interferon
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Skrót	Objaśnienie
m-cy/m-ce	miesiący/miesiące
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
mg	miligram
MIU	ang. <i>million international units</i> – milion jednostek międzynarodowych
ml	mililitr
mm <sup>3</sup>	milimetr sześcienny
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> – złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NAT	natalizumab
NGC	ang. <i>National Guideline Clearinghouse</i> - baza danych zawierająca wytyczne postępowania klinicznego
nHCP	ang. <i>non Health Care Professional</i> – chory (osoba niezwiązana zawodowo z opieką medyczną)
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego;
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać u jednego dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć niekorzystnego punktu końcowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
p.o.	łac. <i>per os</i> - doustna droga podania leku
PASAT	ang. <i>paced auditory serial addition test</i> – test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka

Skrót	Objaśnienie
PLC	placebo
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport bezpieczeństwa
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – badanie randomizowane z grupą kontrolną
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RRSM	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórna droga podania leku
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
TWT-25	ang. <i>foot timed walk test</i> – test czasu przejścia 25 stóp
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

## **Streszczenie**

### **CEL**

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu stosowanego w II linii w leczeniu dorosłych chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego w porównaniu z komparatorami: octanem glatirameru, natalizumabem oraz interferonem beta-1a i interferonem beta-1b.

### **METODYKA**

Przegląd został wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) stanowiącymi załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0. W celu odnalezienia publikacji spełniających kryteria włączenia przeszukano trzy podstawowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EmBase i Cochrane Library), jak również wybrane tematyczne źródła informacji medycznej. Z powodu braku badań „head-to-head” wyszukiwanie przeprowadzono wieloetapowo.

W Etapie I poszukiwano badań dotyczących porównania fingolimodu z octanem glatirameru oraz natalizumabem. Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań randomizowanych porównujących bezpośrednio fingolimod z octanem glatirameru oraz z natalizumabem, przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu odnalezienie publikacji dotyczących porównania fingolimodu z jakimkolwiek komparatorem (Etap II). Następnie wykonano wyszukiwanie badań do przeprowadzenia porównania pośredniego fingolimodu z natalizumabem i octanem glatirameru przez wspólne referencje zidentyfikowane na podstawie odnalezionych badań, tj. z placebo i interferonem beta-1a i.m. (Etap III). Wykazano znaczną heterogeniczność odnalezionych badań, które potencjalnie mogłyby być zestawione w porównaniu pośrednim. Ostatecznie zatem oceniono, iż brak jest podstaw do wykonania porównania pośredniego fingolimodu z natalizumabem i octanem glatirameru. Poszukiwano także badań dotyczących porównania fingolimodu z interferonem beta-

1a (i.m. oraz s.c.) i interferonem beta-1b s.c (Etap IV). Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono badań randomizowanych porównujących bezpośrednio fingolimod z interferonem beta-1a s.c. i interferonem beta-1b s.c., przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu odnalezienie publikacji przydatnych do przeprowadzenia porównań fingolimodu z tymi komparatorami pośrednio przez wspólną referencję (Etap V). Wykazano brak wystarczającej homogeniczności odnalezionych badań, w związku z czym odstąpiono również od wykonania porównania pośredniego fingolimodu z interferonami beta-1a i beta-1b s.c.

Z uwagi na brak możliwości porównania bezpośredniego i pośredniego fingolimodu z natalizumabem, octanem glatirameru oraz interferonami beta-1a i beta-1b s.c., na podstawie dodatkowych materiałów przeprowadzono uzupełniającą analizę bezpieczeństwa. Ponadto wykonano analizę bezpieczeństwa fingolimodu w dawce 0,5 mg oraz wyższych dawkach stosowanych w badaniach.

## WYNIKI

W Etapie I nie odnaleziono żadnych publikacji dotyczących bezpośredniego porównania fingolimodu z natalizumabem i octanem glatirameru. W Etapie II zidentyfikowano łącznie 21 publikacji odnoszących się do 3 badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych (2 porównujące fingolimod z placebo i 1 porównujące fingolimod z interferonem beta-1a i.m.) oraz jedno doniesienie *Prescrire*. Pozostałe to doniesienia konferencyjne dotyczące tych badań wykorzystane do przeprowadzenia uzupełniającej analizy bezpieczeństwa. Na Etapie III odnaleziono łącznie 5 publikacji dotyczących 2 badań randomizowanych porównujących octan glatirameru z placebo oraz 3 publikacje dotyczące 1 badania randomizowanego porównującego natalizumab z placebo. Przeprowadzono analizę homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego, na podstawie których stwierdzono, że brak jest podstaw do jego wykonania.

W Etapie IV odnaleziono łącznie 5 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy, dotyczące 1 badania randomizowanego dotyczącego porównania fingolimodu z interferonem beta-1a i.m. odnalezionego uprzednio również w Etapie II. Na Etapie V odnaleziono łącznie 13 publikacji dotyczących 3 badań



randomizowanych porównujących interferon beta-1a lub b s.c. z placebo lub interferonem beta-1a i.m. Przeprowadzono analizę homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego. W odniesieniu do wszystkich poddanych ocenie badań stwierdzono zbyt niską homogeniczność względem badań *FREEDOMS 2010* i *TRANSFORMS 2010*, dlatego też odstąpiono od wykonania analiz skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu względem interwencji kontrolnych innych niż placebo i interferon beta-1a i.m.

### **Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa**

Na podstawie danych pochodzących z EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), opinii Prescrire oraz publikacji do badań włączonych do analizy, dotyczących kontynuacji terapii fingolimodem, badań dotyczących terapii fingolimodem w dawkach innych niż 0,5 mg oraz wyników badań, z którymi niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego fingolimodu z natalizumabem oraz octanem glatirameru odnalezionych w przeglądzie systematycznym, a także dokumentu PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report* – okresowy raport bezpieczeństwa), przeprowadzono uzupełniającą analizę bezpieczeństwa fingolimodu, natalizumabu, octanu glatirameru oraz interferonów beta.

### **Skuteczność kliniczna**

Badania włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dotyczą chorych zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby. Niektóre punkty końcowe w badaniach *FREEDOMS 2010* i *TRANSFORMS 2010* analizowano w podziale na podgrupy, wyróżnione w zależności od wcześniejszego leczenia oraz przebiegu choroby. W badaniu *Saida 2012* żaden z punktów końcowych nie był analizowany w podziale na wymienione powyżej podgrupy.

Na podstawie badań *FREEDOMS 2010* (porównanie fingolimodu z placebo w okresie 24 miesięcy) i *Saida 2012* (porównanie fingolimodu z placebo w okresie 6 miesięcy) wykazano, że fingolimod jest lekiem skutecznie redukującym roczną częstość rzutów (ARR, ang. *annualized relapse rate*). Analiza statystyczna wskazuje na istotną statystycznie przewagę fingolimodu nad placebo. W badaniu *FREEDOMS 2010* przewaga ta została także wykazana dla podgrup chorych, wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie i przebieg choroby. Największą różnicę pomiędzy grupami (najniższy iloraz średnich ARR) obserwowano w podgrupie chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej.

Wyniki dotyczące braku potwierdzonego rzutu choroby zaprezentowane w badaniu *Saida 2012* świadczą o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, a w badaniu *FREEDOMS 2010* – o istnieniu takiej różnicy.

W większości punktów końcowych, związanych ze zmianami w obrazie MRI czy progresją choroby i zmianami w skalach nasilenia niepełnosprawności (analizowanych zarówno w badaniu *FREEDOMS 2010*, jak i badaniu *Saida 2012*) zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść fingolimodu. Jedynie w przypadku zmiany objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych nie odnotowano takiej różnicy. Ponadto analiza odsetka chorych bez postępu niepełnosprawności potwierdzanego po 3 miesiącach wykonana dla podgrup chorych nie wykazała znamienych statystycznie różnic, jednak w całej grupie badanej tę różnicę obserwowano.

Podobnie, przewagę fingolimodu nad placebo wykazano w odniesieniu do nieukończenia badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zanotowano na podstawie analizy danych dotyczących zgonów w obydwu okresach obserwacji.

W wyniku analizy danych dla porównania fingolimodu z interferonem beta-1a i.m., przeprowadzonego na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*, wykazano, że fingolimod redukuje wskaźnik rocznej częstości rzutów w większym stopniu niż

interferon beta-1a i.m. Analiza statystyczna wskazuje na istotną statystycznie przewagę fingolimodu nad interferonem beta-1a i.m., zarówno dla całej grupy chorych, jak i dla poszczególnych podgrup chorych, wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie i przebieg choroby. Największą różnicę pomiędzy grupami (najniższy iloraz średnich ARR) obserwowano, podobnie jak w przypadku porównania skuteczności fingolimodu i placebo, w podgrupie chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej.

Wyniki dotyczące braku potwierdzonego rzutu choroby także świadczą o istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, na korzyść fingolimodu.

Istotną przewagę fingolimodu nad interferonem beta-1a obserwowano także dla punktów końcowych takich jak: odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem lub w obrazach T2-zależnych, liczba tych ognisk, zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem oraz zmiana objętości mózgu (dla całej grupy chorych, wyniki w podgrupach nie były znamienne statystycznie). Także odsetek chorych z aktywną postacią choroby istotnie różnił się pomiędzy grupami, na korzyść fingolimodu.

Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami w aspekcie postępu niepełnosprawności chorych. Nie różniły się także odsetki chorych, którzy przedwcześnie ukończyli badanie z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego. Nie wystąpił zgon chorego w żadnej z grup.

## **Bezpieczeństwo**

W analizie bezpieczeństwa fingolimodu względem placebo wykazano, że większość działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych występowała z porównywalną częstością w obu grupach. Należy zaznaczyć, że odsetki chorych, którzy z powodu działań niepożądanych przedwcześnie przerywali udział w badaniu były zbliżone. W odniesieniu do częstości występowania jedynie kilku zdarzeń (zapalenia oskrzeli, podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych, biegunki, bólu pleców, leukopenii i limfopenii) wykazano przewagę placebo.

Ocena bezpieczeństwa fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m. wykazała brak różnic pomiędzy grupami w zakresie większości analizowanych działań niepożądanych. Stwierdzono natomiast przewagę fingolimodu odnośnie do częstości występowania działań niepożądanych ogółem, objawów grypopodobnych oraz bólu stawów i bólu mięśni. Wynik na korzyść interferonu uzyskano tylko w odniesieniu do ryzyka wystąpienia podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej oraz całkowitej liczby limfocytów na 3 poziomach ( $<0,8$ ,  $<0,4$  oraz  $<0,2 \times 10^9/l$ ).

Analiza bezpieczeństwa wskazuje ponadto, że najczęściej w trakcie terapii fingolimodem występują infekcje (w tym głównie zapalenie nosogardzieli oraz infekcje grypowe), ból głowy, zmęczenie oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych.

Fingolimod cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa względem natalizumabu, octanu glatirameru oraz interferonów beta.

## **WNIOSKI**

Analiza zgromadzonych w wyniku przeglądu systematycznego danych z badań randomizowanych na temat fingolimodu w dawce 0,5 mg wskazuje, że jest on lekiem o udowodnionej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, zarówno w stosunku do placebo, jak również w porównaniu z interferonem beta-1a i.m.

Analiza uzupełniająca bezpieczeństwa wskazuje również na stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa względem natalizumabu, octanu glatirameru oraz interferonów beta.

Należy zatem rozważyć umieszczenie fingolimodu w *Terapeutycznym Programie Zdrowotnym leczenia stwardnienia rozsianego*.

## 1. Cel analizy

Celem raportu jest porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu (FINGO) z natalizumabem (NAT), octanem glatirameru (GA), interferonem beta-1a (IFN beta-1a) i interferonem beta-1b (IFN beta-1b), stosowanych w leczeniu II linii dorosłych chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego (RRSM, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*).

## 2. Metodyka

Podstawą przeprowadzenia analizy klinicznej jest przegląd systematyczny. Przegląd został wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [4].

Problem zdrowotny został opisany w oddzielnym dokumencie stanowiącym *Analizę Problemu Decyzyjnego* [2], w którym określono aktualną praktykę kliniczną leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce, wybrano potencjalne komparatory oraz scharakteryzowano populację docelową.

Przegląd systematyczny literatury przeprowadzony został wieloetapowo.

- 1) przeprowadzono wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie badań dotyczących bezpośredniego porównania fingolimodu z natalizumabem i octanem glatirameru (**Etap I**);
- 2) w wyniku Etapu I wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnego badania dotyczącego bezpośredniego porównania fingolimodu z natalizumabem lub octanem glatirameru, dlatego też podjęto decyzję o konieczności przeprowadzenia drugiego etapu wyszukiwania, który miał na celu odnalezienie doniesień dotyczących porównania fingolimodu z jakimkolwiek komparatorem (**Etap II**);

W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono dwa badania randomizowane (*Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*) dotyczące porównania fingolimodu z placebo oraz jedno badanie randomizowane (*TRANSFORMS 2010*), dotyczące porównania fingolimodu z interferonem beta-1a i.m.

- 3) Z uwagi na brak odpowiednich badań dotyczących porównania fingolimodu z natalizumabem oraz octanem glatirameru podjęto decyzję o przeprowadzeniu wyszukiwania, które miało na celu odnalezienie doniesień umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólne referencje zidentyfikowane na podstawie badań odnalezionych w Etapie II, tj. placebo i interferon beta-1a i.m. **(Etap III)**;

W związku ze znaczną heterogenicznością badań (szczegółowy opis w rozdziale 4.) nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z tymi komparatorami.

- 4) Zdecydowano o przeprowadzeniu porównania fingolimodu z interferonem beta-1a (i.m. i s.c.) i interferonem beta-1b s.c. Przeprowadzono wyszukiwanie badań porównujących bezpośrednio te interwencje **(Etap IV)**;
- 5) Zidentyfikowano ponownie tylko jedno badanie randomizowane, które dotyczyło porównania fingolimodu z interferonem beta-1a i.m. (*TRANSFORMS 2010*), dlatego też niezbędne było przeprowadzenie wyszukiwania publikacji, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia porównania pośredniego fingolimodu z interferonem beta-1a s.c. oraz interferonem beta-1b s.c. przez wspólne referencje (placebo i interferon beta-1a i.m.).

Odnalezione badania zostały poddane ocenie homogeniczności (szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 4.), w wyniku której stwierdzono, że nie ma podstaw do wykonania porównania pośredniego z interferonem beta-1a s.c. oraz interferonem beta-1b s.c. **(Etap V)**.

Kolejne etapy wyszukiwania zostały szczegółowo opisane w rozdziale 2.2. a proces selekcji doniesień – w rozdziale 2.4.

## 2.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, w celu odnalezienia danych przeszukano we wszystkich etapach następujące bazy informacji medycznej:

- MEDLINE (z wykorzystaniem wyszukiwarki PubMed lub Ovid);
- EmBase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Embase lub Ovid);
- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), stronę *National Guideline Clearinghouse* (NGC) oraz rejestry badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) w tym *The Uppsala Monitoring Centre*, oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Przeszukano także doniesienia na stronie internetowej ECTRIMS (ang. *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* – Europejski Komitet ds. Leczenia i Badania Stwardnienia Rozsianego).

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

## 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

### Etap I: porównanie bezpośrednie (FINGO vs NAT; FINGO vs GA)

Pierwszy etap wyszukiwania miał na celu odnalezienie wszystkich publikacji dotyczących bezpośredniego porównania fingolimodu w dawce 0,5 mg z natalizumabem bądź octanem glatirameru u dorosłych chorych ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

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

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji na podstawie schematu PICOS – Etap I**

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z RRSM;</li> <li>wcześniejszego leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>populacja inna niż określona w kryteriach włączenia</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>fingolimod w dawce 0,5 mg/dobę;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inna niż określona w kryteriach włączenia, m.in. fingolimod w dawce innej niż 0,5 mg/dobę</li> </ul>
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>octan glatirameru;</li> <li>natalizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż określone w kryteriach włączenia</li> </ul>
<b>Efekty zdrowotne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>punkty końcowe nie będące klinicznie istotnymi</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania eksperymentalne i obserwacyjne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne itp.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne



## Etap II: porównanie pośrednie (FINGO vs jakikolwiek komparator)

W związku z tym, że w Etapie I nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego bezpośredniego porównania fingolimodu z natalizumabem lub octanem glatirameru, w Etapie II poszukiwano badań dotyczących porównania fingolimodu z jakimkolwiek komparatorem. Odnalezienie takich badań stwarza możliwość podjęcia próby przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną referencję.

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

**Tabela 2.**

### Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji na podstawie schematu PICOS – Etap II

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z RRSM</li> <li>wcześniej leczeni lekami modyfikującymi przebieg choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>populacja inna niż określona w kryteriach włączenia</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>fingolimod w dawce 0,5 mg/dobę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inna niż określona w kryteriach włączenia, m.in. fingolimod w dawce innej niż 0,5 mg/dobę</li> </ul>
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jakikolwiek komparator</li> </ul>	n/d
<b>Efekty zdrowotne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>punkty końcowe nie będące klinicznie istotnymi</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania eksperymentalne i obserwacyjne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne itp.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne

---

**Etap III: porównanie pośrednie (NAT vs PLC lub IFN beta-1a i.m., GA vs PLC lub IFN beta-1a i.m.)**

W Etapie III przeprowadzono wyszukiwanie publikacji mających posłużyć do wykonania porównania pośredniego fingolimodu z komparatorami przez wspólną referencje (tj. placebo bądź interferon beta-1a i.m.). Selekcja abstraktów odbywała się w oparciu o niżej opisane kryteria, które zostały zdefiniowane na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010* i *TRANSFORMS 2010*, które zostały odnalezione w ramach II etapu wyszukiwania i mogły one posłużyć do wykonania ewentualnego porównania pośredniego.

W celu jak najlepszego dopasowania badań do porównania pośredniego opracowano 2 zestawy kryteriów włączenia i wykluczenia badań, z których:

- zestaw pierwszy opracowano na podstawie charakterystyki badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010* (porównanie pośrednie przez placebo - PLC);
- zestaw drugi opracowano na podstawie charakterystyki badania *TRANSFORMS 2010* (porównanie pośrednie przez interferon beta-1a i.m.).

Do analizy klinicznej włączono badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

**Tabela 3.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji na podstawie schematu PICOS – Etap III**

	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>populacja homogeniczna z ocenianą w badaniu <i>Saida 2012</i> bądź <i>FREEDOMS 2010</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>populacja homogeniczna z ocenianą w badaniu <i>TRANSFORMS 2010</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>populacja inna niż określona w kryteriach włączenia</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>natalizumab;</li> <li>octan glatirameru</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż określone w kryteriach włączenia</li> </ul>
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>interferon beta-1a i.m.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż określone w kryteriach włączenia</li> </ul>
<b>Efekty zdrowotne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>punkty końcowe oceniane w badaniu <i>Saida 2012</i> bądź <i>FREEDOMS 2010</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>punkty końcowe oceniane w badaniu <i>TRANSFORMS 2010</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne, niezgodne z ocenianymi odpowiednio w badaniach <i>Saida 2012</i>, <i>FREEDOMS 2010</i> lub <i>TRANSFORMS 2010</i></li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania randomizowane</li> <li>pojedynczo lub podwójnie zaślepione</li> <li>okres obserwacji: 6 miesięcy lub 24 miesiące</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania randomizowane</li> <li>pojedynczo lub podwójnie zaślepione</li> <li>okres obserwacji: 12 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania nierandomizowane</li> <li>badania niezaślepione</li> <li>okres obserwacji inny niż odpowiednio w badaniach <i>Saida 2012</i>, <i>FREEDOMS 2010</i> lub <i>TRANSFORMS 2010</i></li> </ul>

Źródło: opracowanie własne

#### **Etap IV: porównanie bezpośrednie (FINGO vs IFN beta)**

Czwarty etap wyszukiwania miał na celu odnalezienie wszystkich publikacji dotyczących bezpośredniego porównania fingolimodu w dawce 0,5 mg z interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b.

Do analizy klinicznej włączono doniesienia spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

**Tabela 4.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji na podstawie schematu PICOS – Etap IV**

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy z RRSM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>populacja inna niż określona w kryteriach włączenia</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>fingolimod w dawce 0,5 mg/dobę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inna niż określona w kryteriach włączenia, m.in. fingolimod w dawce innej niż 0,5 mg/dobę</li> </ul>
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>interferon beta-1a i.m.</li> <li>interferon beta-1a s.c.</li> <li>interferon beta-1b s.c.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż określone w kryteriach włączenia</li> </ul>
<b>Efekty zdrowotne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>punkty końcowe nie będące klinicznie istotnymi</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania eksperymentalne i obserwacyjne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne itp.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne

#### **Etap V: porównanie pośrednie (IFN beta-1a s.c. oraz IFN beta-1b s.c. vs PLC lub IFN beta-1a i.m.)**

Z uwagi na to, że w wyniku przeprowadzenia IV Etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania fingolimodu z interferonami beta-1a s.c. i beta-1b s.c., podjęto decyzję o przeprowadzeniu Etapu V wyszukiwania.

Przeprowadzono zatem wyszukiwanie publikacji mających posłużyć do wykonania porównania pośredniego fingolimodu z wyżej wymienionymi komparatorami przez wspólną referencję (tj. placebo lub interferon beta-1a i.m.).

Selekcja abstraktów odbywała się w oparciu o niżej opisane kryteria, które zostały zdefiniowane na podstawie charakterystyk badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010* i *TRANSFORMS 2010*, które zostały odnalezione w ramach wcześniejszych etapów wyszukiwania.

W celu jak najlepszego dopasowania badań do porównania pośredniego opracowano 2 zestawy kryteriów włączenia i wykluczenia badań, z których:

- zestaw pierwszy opracowano na podstawie charakterystyki badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010* (porównanie pośrednie przez placebo);
- zestaw drugi opracowano na podstawie charakterystyki badania *TRANSFORMS 2010* (porównanie pośrednie przez interferon beta-1a i.m.).

Do analizy klinicznej zostały włączone doniesienia spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

**Tabela 5.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji na podstawie schematu PICOS – Etap V**

	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja homogeniczna z ocenianą w badaniu <i>Saida 2012</i> bądź <i>FREEDOMS 2010</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja homogeniczna z ocenianą w badaniu <i>TRANSFORMS 2010</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja inna niż określona w kryteriach włączenia</li> </ul>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon beta-1a s.c.</li> <li>• interferon beta-1b s.c.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• inne niż określone w kryteriach włączenia</li> </ul>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon beta-1a i.m.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inne niż określone w kryteriach włączenia</li> </ul>
Efekty zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe oceniane w badaniu <i>Saida 2012</i> bądź <i>FREEDOMS 2010</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe oceniane w badaniu <i>TRANSFORMS 2010</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inne, niezgodne z ocenianymi odpowiednio w badaniach <i>Saida 2012</i>, <i>FREEDOMS 2010</i> lub <i>TRANSFORMS 2010</i></li> </ul>
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane</li> <li>• pojedynczo lub podwójnie zaślepione</li> <li>• okres obserwacji: 6 miesięcy lub 24 miesiące</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane</li> <li>• pojedynczo lub podwójnie zaślepione</li> <li>• okres obserwacji: 12 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania nierandomizowane</li> <li>• badania niezaślepione</li> <li>• okres obserwacji inny niż odpowiednio w badaniach <i>Saida 2012</i>, <i>FREEDOMS 2010</i> lub <i>TRANSFORMS 2010</i></li> </ul>

Źródło: opracowanie własne

## 2.3. Strategia wyszukiwania

Strategie wyszukiwania zaprojektowano wykonując ciąg prób wyszukiwania i korekt. Opierano je na terminach związanych z populacją, interwencją oraz komparatorami. Wyszukiwanie i selekcja badań zostały przeprowadzone w oparciu o szczegółowy protokół zawierający kryteria włączenia badań do analizy i ich wykluczenia. Opracowano strategie wyszukiwania nakierowane na odnalezienie doniesień dotyczących:

- oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania fingolimodu w porównaniu z komparatorami (porównanie bezpośrednie);
- oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania komparatorów, dla których nie odnaleziono badań dotyczących porównania bezpośredniego ze wspólną referencją, względem badań włączonych do porównania bezpośredniego (porównanie pośrednie).

### Porównania bezpośrednie

Wyszukiwanie w Etapie I, Etapie II oraz Etapie IV zostało przeprowadzone w oparciu o szeroką strategię wyszukiwania umożliwiającą odnalezienie doniesień dotyczących porównania fingolimodu z jakimkolwiek komparatorem (w tym z natalizumabem, octanem glatirameru, interferonem beta oraz z placebo).

### Porównania pośrednie

Strategia zastosowana w celu wyszukiwania publikacji w Etapie III została natomiast skonstruowana w taki sposób, aby umożliwić odnalezienie doniesień dotyczących porównania natalizumabu lub octanu glatirameru z placebo lub interferonem beta-1a i.m., które następnie mogłyby zostać wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego fingolimodu z natalizumabem i octanem glatirameru przez wspólne referencje.

Strategie wykorzystane do identyfikacji publikacji w Etapie V zostały opracowane w celu odnalezienia doniesień mogących zostać wykorzystanych do porównania pośredniego fingolimodu z interferonami beta-1a s.c. i beta-1b s.c. przez wspólne referencje, tj. placebo lub interferon beta-1a i.m.

Strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku (Tabela 361). Strategia ta została ograniczona do podstawowych słów kluczowych ze względu na brak zaawansowanych funkcji wyszukiwania i ograniczoną liczbę możliwych do wpisania jednocześnie zapytań.

W bazie CRD i na stronie NGC wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej interwencji badanej oraz choroby.

Na stronach EMA, FDA, WHO w tym Uppsala Monitoring Centre oraz URPL zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwy substancji czynnej interwencji badanej i komparatorów.

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

Strategie wyszukiwania zostały utworzone w taki sposób, aby odnaleźć oprócz badań eksperymentalnych badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w rozdziale 14 (Tabela 352, Tabela 353, Tabela 354, Tabela 355, Tabela 356, Tabela 357, Tabela 358, Tabela 359, Tabela 360). Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w rozdziale 14 (Tabela 361).

## **2.4. Selekcja odnalezionych badań**

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (ANK, AW). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (MK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na

wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 2.2.

Wszystkie etapy selekcji badań zostały przeprowadzone w oparciu o te same, opisane powyżej zasady.

## 2.5. Ocena jakości informacji

Badania randomizowane zostały ocenione w skali Jadad [4]. W załączniku przedstawiono jej wzór oraz wyniki oceny dla poszczególnych badań (Rozdział 14), a dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych został oceniony w skali GRADE [2].

## 2.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak zgonu) obliczano iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) oraz 95% przedział ufności (95% CI). W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. średnia roczna częstość rzutów) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)<sup>1</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

W publikacjach dotyczących badań klinicznych często przedstawiane są jedynie wartości median, brakuje natomiast wartości średnich. W takich sytuacjach, aby wyliczyć wartości średnie niezbędne są szczegółowe dane dotyczące poszczególnych wyników dla każdego badanego chorego z osobna. Jednak takie dane są zwykle niedostępne. W związku z tym, w takich sytuacjach, jako najlepszy

---

<sup>1</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie szansy wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich pacjentów).



estymator średniej w analizie przyjęto wartość mediany i obliczano MD jako różnice median.

Parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) i parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać u jednego dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr względny OR był istotny statystycznie. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik OR. Brak statystycznie istotnych różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika OR zawierał wartość 1.

W przypadku niektórych punktów końcowych, przedstawione w publikacjach wyniki pochodziły z modelu regresji ujemnej dwumianowej. W takiej sytuacji istotność statystyczną różnicy pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną oceniano na podstawie ilorazu średnich, ponieważ taki parametr wraz z przedziałem ufności podawali autorzy publikacji.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź

przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki  $I^2$  w programie RevMan 5. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość  $I^2$  przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 6.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Gdy parametr względny OR był istotny statystycznie	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr względny OR i parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNH	Gdy parametr względny OR i parametr bezwzględny RD były istotne statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

### 3. Badania włączone do analizy

Przeszukiwanie głównych baz informacji medycznej przeprowadzono w 5 etapach. Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione na kolejnych diagramach PRISMA.

Dodatkowo przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 25 publikacji;
- stronę internetową FDA wraz z uwzględnieniem ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania danych leków, odnaleziono łącznie 282 dokumenty lub informacje na temat ocenianej interwencji i komparatorów;
- stronę internetową EMA, w której odnaleziono 1 774 publikacje;
- stronę internetową WHO, w której odnaleziono 167 publikacji;
- stronę internetową URPL, w której odnaleziono 8 publikacji;
- stronę internetową NGC, w której odnaleziono 1 publikację.

W wyniku przeszukania bazy CRD oraz publikacji na stronach WHO i NGC nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego oraz dodatkowych danych dotyczących profili bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej. Odnaleziono natomiast informacje dotyczące bezpieczeństwa natalizumabu („blackbox” oraz komunikat EMA), który został opisany w oddzielnym rozdziale uzupełniającej oceny bezpieczeństwa.

Na stronie EMA odnaleziono Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających natalizumab (Tysabri®), octan glatirameru (Copaxone®), interferon beta-1a (Rebif®, Avonex®) lub interferon beta-1b (Betaferon®, Extavia®). Poza tym odnaleziono także komunikat dotyczący rozpoczęcia przez EMA procedury dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania fingolimodu. W oparciu o zebrane dane organizacje takie jak: EMA, FDA i URPL wydały komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania fingolimodu. Dokumenty te zostały odnalezione i opisane w rozdziale 8.1.27.

Ponadto, w trakcie przeszukiwań rejestrów badań klinicznych *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register* odnaleziono wpisy dotyczące badań w toku lub zakończonych i nieopublikowanych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwa fingolimodu (opisano je w załączniku 14.1).

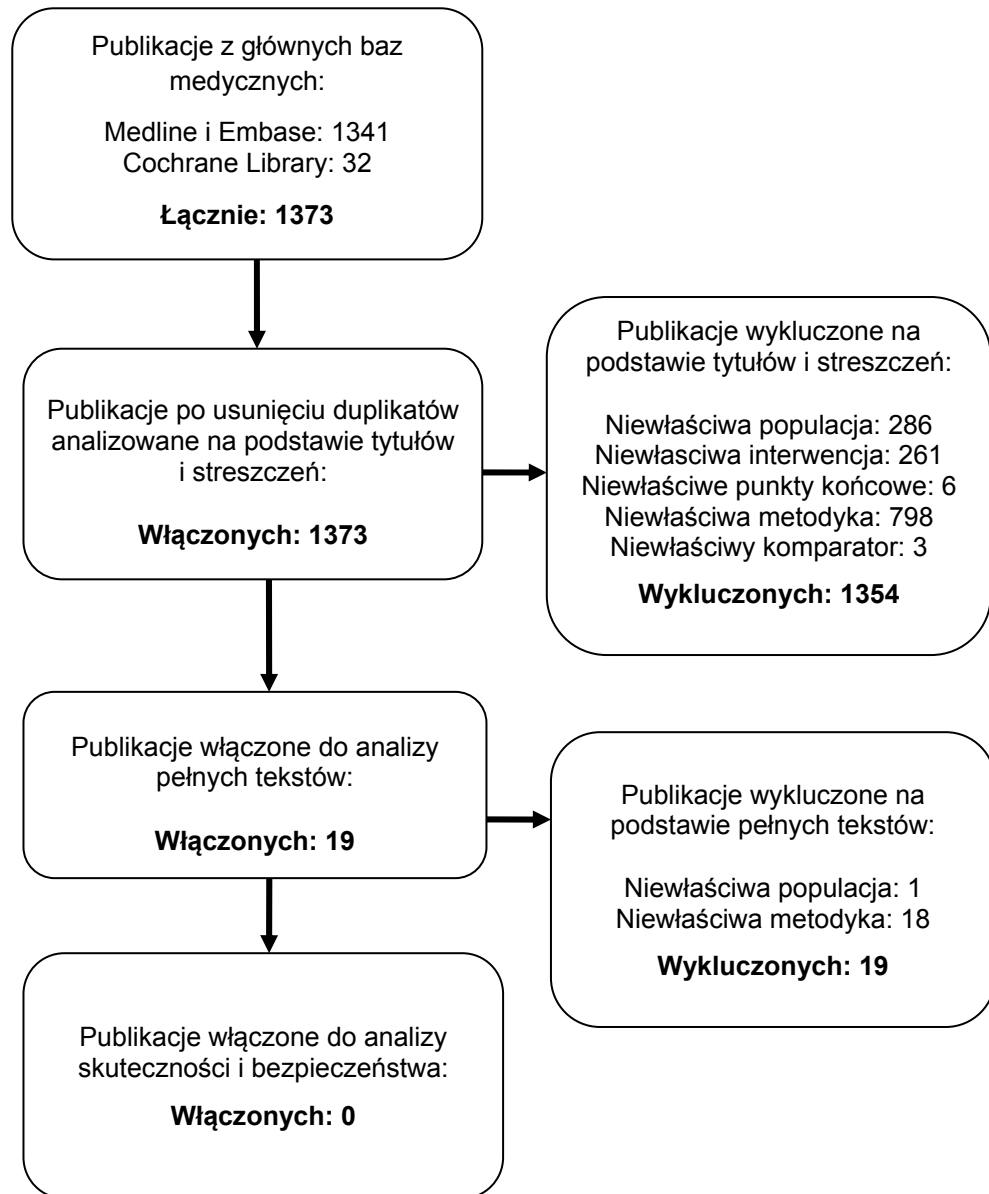
Nie odnaleziono żadnych publikacji ani innych doniesień dotyczących efektywności praktycznej fingolimodu.

## **Etap I**

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library), w Etapie I wyszukiwania, odnaleziono 1373 publikacje w formie tytułów i streszczeń. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono 19 publikacji. Ostatecznie, na podstawie pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnego badania dotyczącego bezpośredniego porównania fingolimodu z natalizumabem lub octanem glatirameru.

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.5.

Proces selekcji doniesień przedstawiono na poniższym diagramie.

**Rysunek 1.****Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – porównania bezpośrednie FINGO z NAT i GA (Etap I)**

Źródło: opracowanie własne na podstawie [6]

## **Etap II**

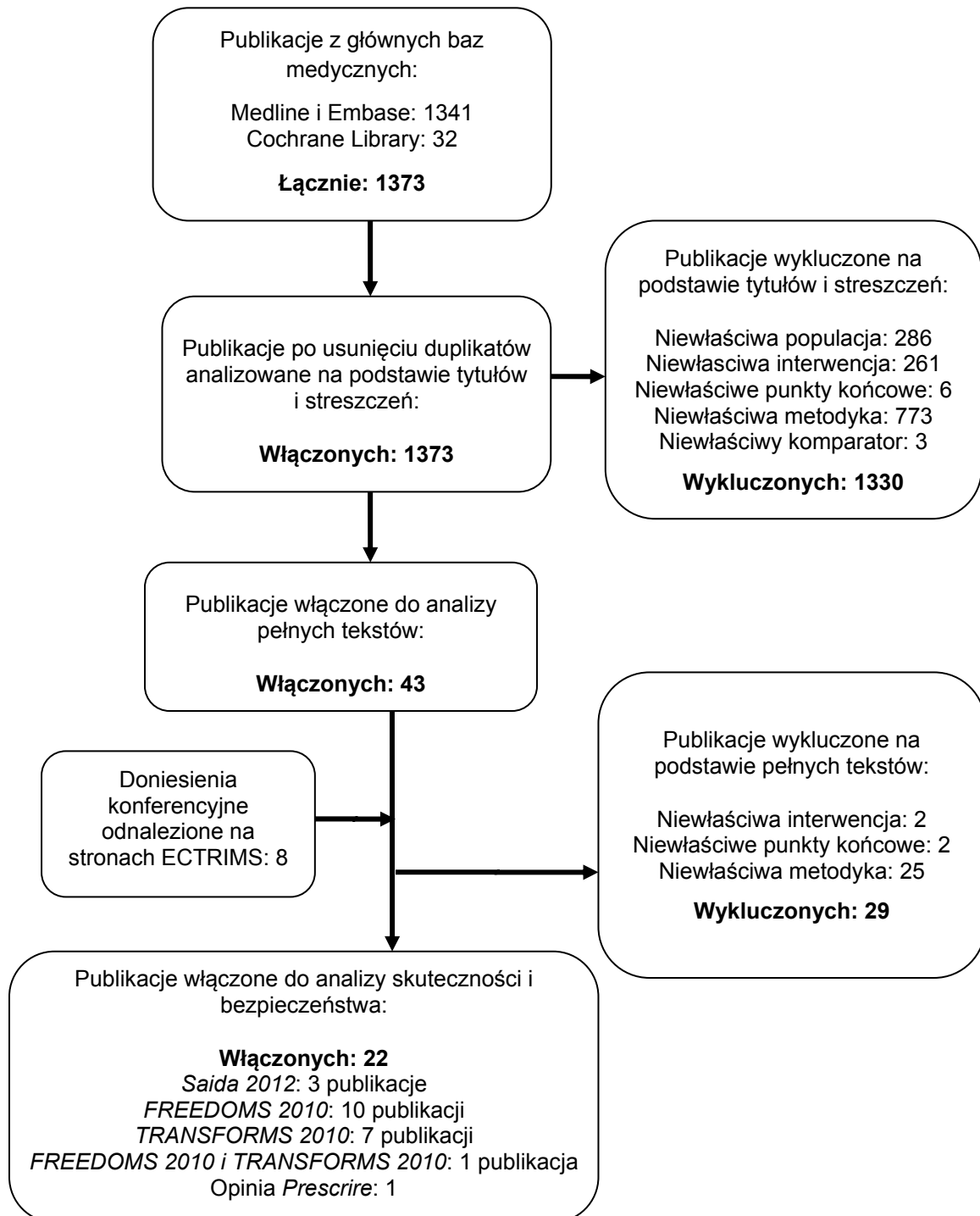
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library), w Etapie II wyszukiwania, odnaleziono 1373 publikacje w formie tytułów i streszczeń. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono 30 publikacji (w tym 8 doniesień ze strony ECTRIMS). Ostatecznie, na podstawie pełnych tekstów zidentyfikowano 3 badania opisane łącznie w 21 publikacjach (w tym doniesienia konferencyjne).

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.5.

Proces selekcji doniesień przedstawiono na poniższym diagramie.

**Rysunek 2.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – porównania bezpośrednie FINGO z jakimkolwiek komparatorem (Etap II)**



Źródło: opracowanie własne na podstawie [6]

### **Etap III**

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library), w Etapie III wyszukiwania, odnaleziono 3935 publikacji w formie tytułów i streszczeń. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono 130 publikacji. Ostatecznie, na podstawie pełnych tekstów, zidentyfikowano 8 publikacji dotyczących 3 badań randomizowanych, dotyczących porównania komparatorów z placebo. Nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego porównania natalizumabu lub octanu glatirameru z interferonem beta-1a i.m.

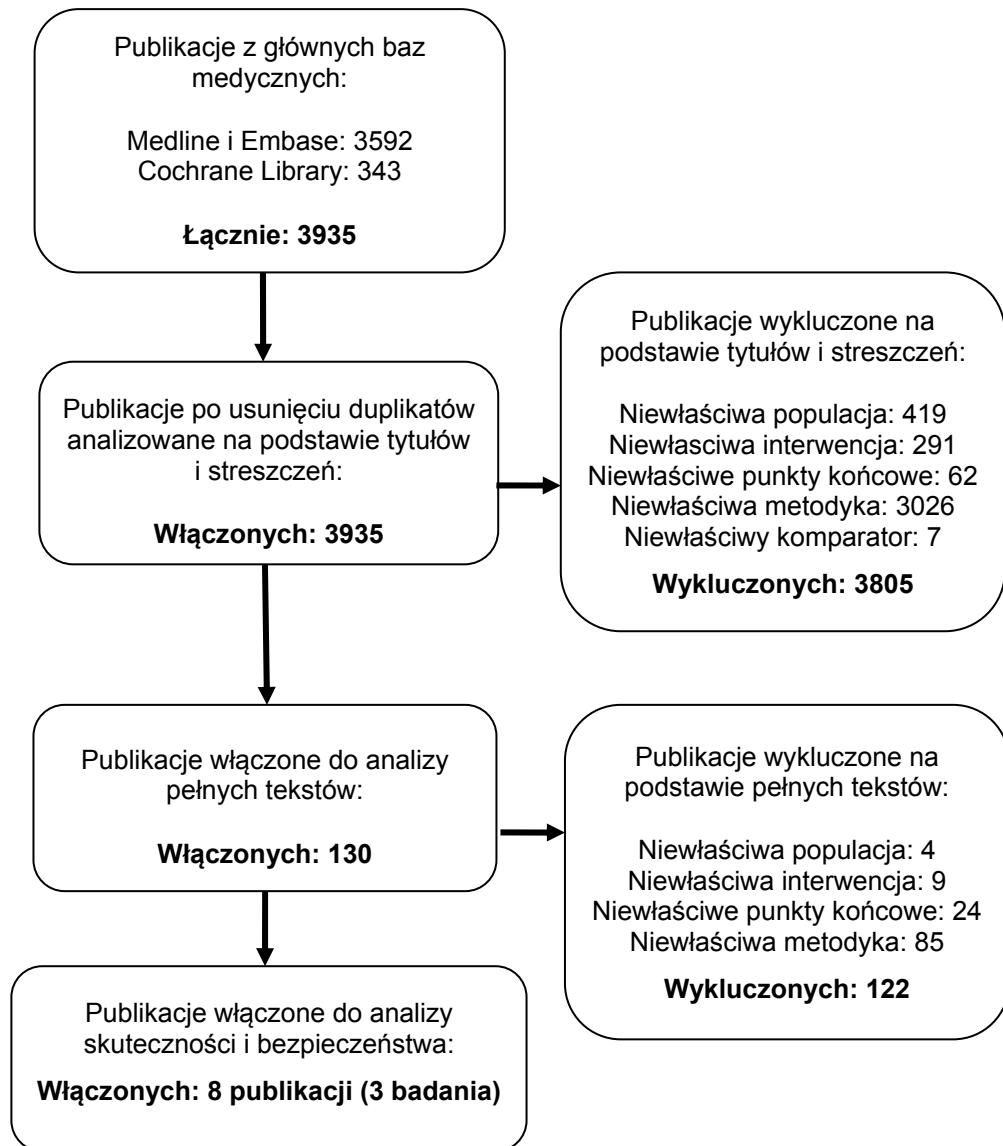
Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.5.

Proces selekcji doniesień przedstawiono na poniższym diagramie.



**Rysunek 3.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – porównania pośrednie FINGO z NAT i GA przez PLC lub IFN (Etap III)**



Źródło: opracowanie własne na podstawie [6]

---

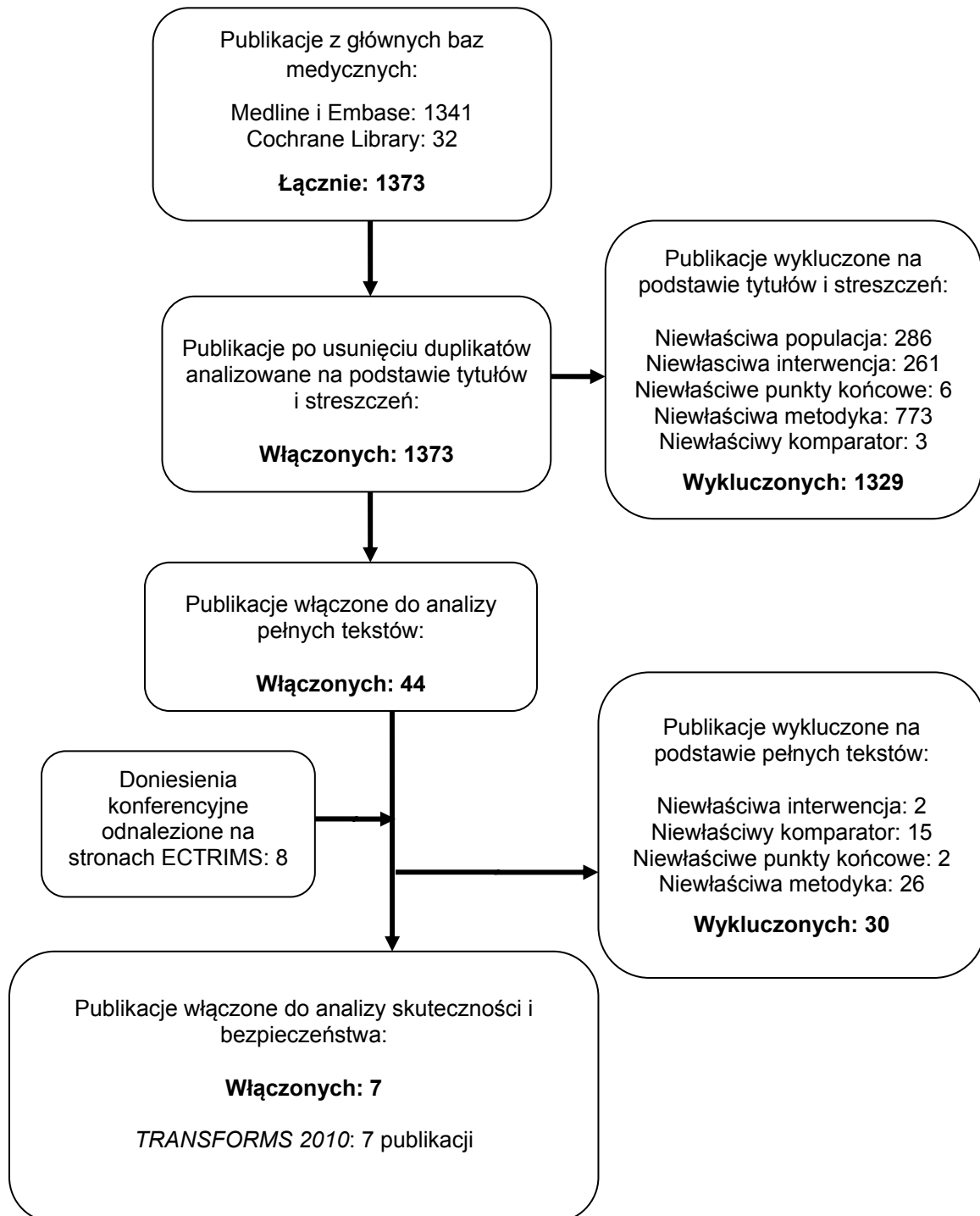
## Etap IV

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library), w Etapie IV wyszukiwania, odnaleziono 1373 publikacji w formie tytułów i streszczeń. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono 44 publikacji (w tym 8 doniesień ze strony ECTRIMS). Ostatecznie, na podstawie pełnych tekstów, zidentyfikowano tylko jedno badanie randomizowane dotyczące porównania fingolimodu z interferonem beta-1a i.m., którego dotyczyło 7 publikacji (*TRANSFORMS 2010*; zostało ono odnalezione również w wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w Etapie II). Nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego porównania z pozostałymi interferonami beta rozpatrywanymi w analizie.

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.5.

Proces selekcji doniesień przedstawiono na poniższym diagramie.

**Rysunek 4.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – porównania bezpośrednio FINGO vs IFN beta-1a (Etap IV)**



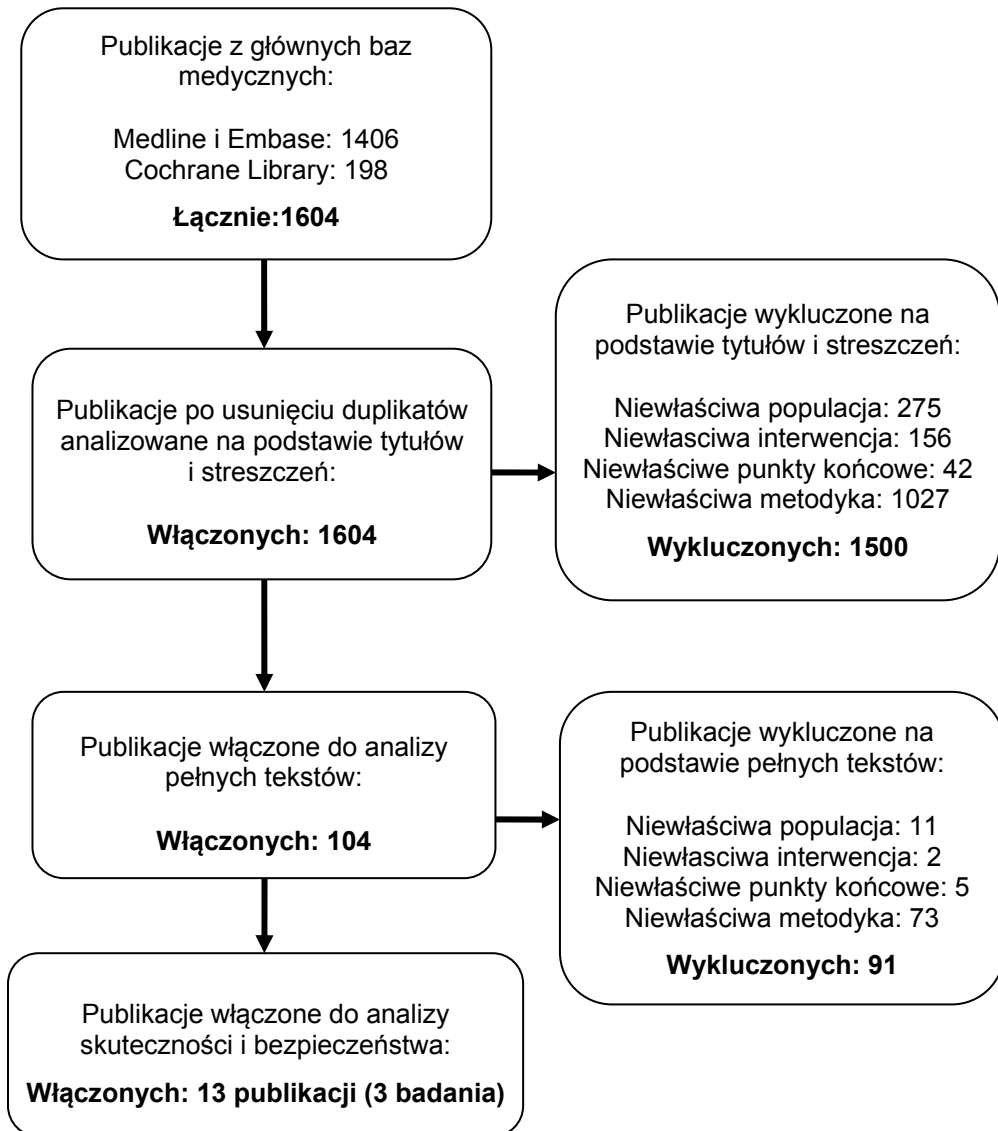
Źródło: opracowanie własne na podstawie [6]

## **Etap V**

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library), w Etapie V wyszukiwania, odnaleziono 1604 publikacji w formie tytułów i streszczeń. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono 104 publikacji. Ostatecznie, na podstawie pełnych tekstów, zidentyfikowano 3 badania randomizowane dotyczące interferonów beta (13 publikacji).

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.5.

Proces selekcji doniesień przedstawiono na poniższym diagramie.

**Rysunek 5.**
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – porównanie pośrednie z interferonem beta-1a s.c. i interferonem beta-1b s.c. (Etap V)**


Źródło: opracowanie własne na podstawie [6]

### Dane nieopublikowane

Dodatkowo od Podmiotu Odpowiedzialnego otrzymano zestaw danych z badań *FREEDOMS 2010* oraz *TRANSFORMS 2010*, które nie zostały dotychczas opublikowane. Zawierały one wyniki dotyczące podgrup chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie i przebieg choroby. Dane te, choć ze względu na

brak ich publikacji cechują się niższą wiarygodnością, pochodzą jednak z wielokrotnie publikowanych badań wysokiej jakości. Uznano zatem, iż ich przedstawienie może wnieść dodatkowe informacje, nie obniżając jednocześnie jakości analizy.

## PODSUMOWANIE WYNIKÓW WYSZUKIWANIA

W wyniku szerokiego wyszukiwania publikacji dotyczących fingolimodu, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie 3 badania:

- 1) *Saida 2012* (fingolimod vs placebo) (2 publikacje) [16, 18]
- 2) *FREEDOMS 2010* (fingolimod vs placebo) (7 publikacji) [19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 34];
- 3) *TRANSFORMS 2010* (fingolimod vs interferon beta-1a i.m. 30 µg) (5 publikacji) [27, 28, 29, 30, 31, 34].

Wynikiem przeprowadzenia kolejnych etapów wyszukiwania było włączenie do analizy następujących publikacji, które zostały w dalszej części poddane ocenie homogeniczności:

- 1) *Bornstein 1987* (1 publikacja) [41]:
  - octan glatirameru vs placebo;
- 2) *Johnson 1995* (4 publikacje) [37, 38, 39, 40]:
  - octan glatirameru vs placebo.
- 3) *AFFIRM 2006* (3 publikacje) [42, 43, 44]:
  - natalizumab vs placebo.
- 4) *PRISMS 1998* (3 publikacje) [50, 51, 52]:
  - interferon beta-1a s.c. w dawce 22 µg vs placebo;
  - interferon beta-1a s.c. w dawce 44 µg vs placebo.
- 5) *EVIDENCE 2002* (5 publikacji) [45, 46, 47, 48, 49]:
  - interferon beta-1a s.c. w dawce 44 µg vs interferon beta-1a i.m. 30 µg;
- 6) *IFNB MS Group 1993* (5 publikacji) [53, 54, 55, 56, 57]:
  - interferon beta-1b s.c. w dawce 250 µg vs placebo.

---

### 3.1. Badania włączone do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa

W celu przeprowadzenia uzupełniającej analizy bezpieczeństwa wykorzystano:

- 1) dane z badań *FREEDOMS 2010* i *TRANSORMS 2010* dotyczące porównania fingolimodu w dawce 1,25 mg, odpowiednio z placebo i interferonem beta-1a i.m.;
- 2) badania dotyczące fingolimodu w dawce innej niż 0,5 mg odnalezione w przeglądzie systematycznym, ale wykluczone z podstawowej analizy efektywności klinicznej fingolimodu z powodu analizowanej w nich dawki leku (*Kappos 2006* [70], *O'Connor 2009* [71], *Comi 2010* [62], *Montalban 2009* [87], *Montalban 2011* [114]);
- 3) badania dotyczące porównania odpowiednio natalizumabu i octanu glatirameru z placebo – odnalezione w przeglądzie systematycznym, ale nie wykorzystane do wykonania porównania pośredniego (*AFFIRM 2006* [44], *Bornstein 1987* [41], *Johnson 1995* [38]);
- 4) ostrzeżenie FDA dotyczące bezpieczeństwa stosowania natalizumabu (blackbox);
- 5) dane odnalezione na stronie internetowej EMA:
  - dokumenty EPAR dotyczące natalizumabu, octanu glatirameru i interferonów beta [9, 10, 58, 59, 60, 61];
  - komunikat dotyczący rozpoczęcia procedury dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania fingolimodu [14]
- 6) dane z badania *Saida 2012* i jego kontynuacji *Kira 2011* dotyczące porównania fingolimodu w dawce 0,5 mg i 1,25 mg z placebo.

## 4. Ocena homogeniczności

W celu przeprowadzenia porównań pośrednich przez wspólną referencję konieczna jest uprzednia ocena homogeniczności włączonych badań. W przypadku braku homogeniczności odpowiednich badań porównanie pośrednie jest bezcelowe.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono szczegółową analizę homogeniczności badań włączonych do analizy dla wszystkich rozważanych w niniejszym raporcie porównań:

- fingolimod vs natalizumab;
- fingolimod vs octan glatirameru;
- fingolimod vs interferon beta-1a s.c. w dawce 22 µg;
- fingolimod vs interferon beta-1a s.c. w dawce 44 µg;
- fingolimod vs interferon beta-1b s.c.

### 4.1. Fingolimod vs natalizumab

Przeprowadzono ocenę homogeniczności 2 badań randomizowanych: *FREEDOMS 2010* oraz *AFFIRM 2006*.

#### **FREEDOMS 2010 vs AFFIRM 2006**

W analizie homogeniczności populacji porównano pomiędzy sobą pod względem kluczowych parametrów opisujących chorych zrandomizowanych do grup:

- fingolimod w dawce 0,5 mg (*FREEDOMS 2010*) vs natalizumab (*AFFIRM 2006*);
- placebo (*FREEDOMS 2010*) vs placebo (*AFFIRM 2006*).

Homogeniczność próby osób zakwalifikowanych do badań *FREEDOMS 2010* i *AFFIRM 2006* określić można jako niską, szczególnie pod względem kluczowych parametrów świadczących o różnicach pomiędzy grupami w zakresie nasilenia choroby. Grupy chorych przyjmujących placebo w obu badaniach różniły się pod względem wyniku w rozszerzonej skali oceny stopnia niepełnosprawności EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) (wyższy wynik w badaniu *FREEDOMS 2010*) oraz liczby ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu (więcej ognisk w grupie placebo badania *AFFIRM 2006*). Ponadto ci chorzy,



jak również chorzy z grup interwencji badanych różnili się pod względem średniej długości trwania choroby (osoby z badania *FREEDOMS 2010* chorowały dłużej).

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące porównania homogeniczności populacji badań włączonych do porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu i natalizumabu.

**Tabela 7.**  
**Porównanie homogeniczności populacji w badaniach *FREEDOMS 2010* i *AFFIRM 2006***

Oceniany parametr	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>AFFIRM 2006</i>	Różnica pomiędzy grupami [MD (95% CI)]	Istotność statystyczna różnicy (wartość p)
	Interwencje badane [średnia (SD)] <sup>a</sup>			
	Fingolimod N = 425	Natalizumab N = 627		
Wiek	36,6 (8,8)	35,6 (8,5)	1,0 (-0,07; 2,07)	0,07
Wynik w skali EDSS	2,3 (1,3)	2,3 (1,2)	0 (-0,16; 0,16)	1,00
Liczba rzutów w czasie roku	1,5 (0,8)	1,53 (0,91)	-0,03 (-0,13; 0,07)	0,57
Średni czas trwania choroby do randomizacji	8,0 (6,6)	5,0 (8,5) <sup>b</sup>	3,00 (2,09; 3,91)	<0,00001
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu	1,6 (5,6)	2,2 (4,7)	0,60 (-0,05; 1,25)	0,07
	Placebo stanowiące wspólną referencję			
	Placebo (N = 418)	Placebo (N = 315)		
Wiek	37,2 (8,6)	36,7 (7,8)	0,50 (-0,69; 1,69)	0,41
Wynik w skali EDSS	2,5 (1,3)	2,3 (1,2)	0,20 (0,02; 0,38)	0,03
Liczba rzutów w czasie roku	1,4 (0,7)	1,50 (0,77)	-0,10 (-0,21; 0,01)	0,07
Średni czas trwania choroby do randomizacji	8,1 (6,4)	6,0 (8,25) <sup>b</sup>	2,10 (1,00; 3,20)	0,0002
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu	1,3 (2,9)	2,0 (4,8)	0,70 (0,10; 1,30)	0,02

a. średnia (SD), chyba że podano inaczej

b. SD obliczone z zakresu na podstawie wzoru:  $SD = (\text{górną granicę zakresu} - \text{dolną granicę zakresu}) / 4$

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *AFFIRM 2006*

Ponadto porównano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla wspólnej referencji (placebo) w obu badaniach. Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano w przypadku następujących punktów końcowych:

- roczna częstość rzutów;
- utrata chorych ogółem;
- utrata chorych z powodu działań niepożądanych;
- ciężkie działania niepożądane;
- zapalenie górnych dróg oddechowych;
- zapalenie gardła;
- grypa;
- zapalenie dolnych dróg oddechowych;
- infekcja układu moczowego;
- ból głowy;
- zmęczenie;
- ból stawów;
- depresja;
- traktowany jako ciężkie działanie niepożądane, rzut SM.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 8.**

**Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs NAT – dane ciągłe**

Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs NAT								
Punkt końcowy	FREEDOMS 2010			AFFIRM 2006			MD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
ARR (roczna częstość rzutów)	418	0,4	0,68	315	0,73	1,13	0,33 (0,19; 0,47)	<0,0000 1

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań FREEDOMS 2010 i AFFIRM 2006

**Tabela 9.**  
**Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję**  
**w porównaniu pośrednim FINGO vs NAT – dane dychotomiczne**

Punkt końcowy	Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs NAT					p
	FREEDOMS 2010		AFFIRM 2006		OR (95% CI)	
	n/N	%	n/N	%		
Progresja choroby	101/418	24,2	91/315	28,9	0,78 (0,56; 1,09)	0,15
Brak ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu	216/332	65,1	227/315	72,1	0,72 (0,52; 1,01)	0,06
Utrata chorych z badania ogółem	115/418	27,5	31/315	9,8	3,48 (2,27; 5,34)	<0,00001
Utrata chorych z powodu działań niepożądanych	24/418	5,7	6/315	1,9	3,14 (1,27; 7,77)	0,01
Zgon	2/418	0,5	0/315	0	5,79 (0,35; 95,34)	0,22
Działania niepożądane (ogółem)	387/418	92,6	300/312	96,1	0,50 (0,25; 0,99)	0,05
Ciężkie działania niepożądane	56/418	13,4	75/312	24,0	0,49 (0,33; 0,72)	0,0002
Zapalenie górnych dróg oddechowych	211/418	50,5	34/312	10,9	8,33 (5,56; 12,49)	<0,00001
Zapalenie nosogardzieli	115/418	27,5	103/312	33,0	0,77 (0,56; 1,06)	0,11
Zapalenie gardła	24/418	5,7	31/312	9,9	0,55 (0,32; 0,96)	0,04
Grypa	41/418	9,9	50/312	16,0	0,57 (0,37; 0,89)	0,01
Zapalenie dolnych dróg oddechowych	25/418	5,9	50/312	16,0	0,33 (0,20; 0,55)	<0,00001
Infekcja układu moczowego	47/418	11,2	53/312	16,9	0,62 (0,41; 0,95)	0,03
Ból głowy	96/418	22,9	103/312	33,0	0,60 (0,44; 0,84)	0,003
Zawroty głowy (vertigo)	21/418	5,0	16/312	5,1	0,98 (0,50; 1,91)	0,95
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych wątroby	21/418	5,0	12/312	3,8	1,32 (0,64; 2,73)	0,45
Zmęczenie	45/418	10,8	66/312	21,1	0,45 (0,30; 0,68)	0,0001
Ból stawów	33/418	7,9	44/312	14,1	0,52 (0,32; 0,84)	0,008
Depresja	28/418	6,7	50/312	16,0	0,38 (0,23; 0,61)	<0,00001

Punkt końcowy	Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs NAT					
	FREEDOMS 2010		AFFIRM 2006		OR (95% CI)	p
	n/N	%	n/N	%		
Rzut SM (traktowany jako ciężkie działanie niepożądane)	1/418	0,02	41/312	13,1	0,02 (0,00; 0,12)	<0,0001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *AFFIRM 2006*

Interwencja badań *FREEDOMS 2010* i *AFFIRM 2006* jest wysoce homogeniczna. Oba badania są randomizowane i podwójnie zaślepiene.

Porównanie homogeniczności badań pod względem populacji, interwencji, punktów końcowych, metodyki i wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Podsumowanie oceny homogeniczności badań *FREEDOMS 2010* i *AFFIRM 2006***

Cecha	Porównywane badania		Homogeniczność
	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>AFFIRM 2006</i>	
Populacja	Tabela 7.		Niska
Interwencja badana	fingolimod	interferon beta-1b s.c.	n/d
Interwencja kontrolna	placebo	placebo	Wysoka
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• roczna częstość rzutów</li> <li>• progresja choroby</li> <li>• brak ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu</li> <li>• utrata chorych z badania ogółem</li> <li>• utrata chorych z badania z powodu działań niepożądanych</li> <li>• częstość występowania działań niepożądanych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• roczna częstość rzutów</li> <li>• progresja choroby</li> <li>• brak ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu</li> <li>• utrata chorych z badania ogółem</li> <li>• utrata chorych z badania z powodu działań niepożądanych</li> <li>• częstość występowania działań niepożądanych</li> </ul>	Wysoka
Rodzaj badania	RCT, podwójne zaślepienie	RCT, podwójne zaślepienie	Wysoka
Wyniki dla wspólnej referencji	Tabela 8, Tabela 9		Niska

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *AFFIRM 2006*

Na podstawie przeprowadzonej analizy homogeniczności uznano, że przeprowadzone porównanie pośrednie fingolimodu z octanem glatirameru cechowałoby się zbyt niską wiarygodnością i w związku z tym odstąpiono od jego wykonania.

## 4.2. Fingolimod vs octan glatirameru

Odnaleziono 2 badania dotyczące stosowania octanu glatirameru, które potencjalnie mogą zostać wykorzystane w następujących porównaniach:

- 1) *FREEDOMS 2010 vs Bornstein 1987*;
- 2) *FREEDOMS 2010 vs Johnson 1995*.

Poniżej przedstawiono ocenę homogeniczności wymienionych par badań.

### **FREEDOMS 2010 vs Bornstein 1987**

W analizie homogeniczności populacji porównano pomiędzy sobą pod względem kluczowych parametrów opisujących chorych zrandomizowanych do grup:

- fingolimod 0,5 mg (*FREEDOMS 2010*) vs octan glatirameru (*Bornstein 1987*);
- placebo (*FREEDOMS 2010*) vs placebo (*Bornstein 1987*).

Z uwagi na brak danych umożliwiających obliczenie przedziału ufności dla różnicy średnich pomiędzy grupami, nie było możliwe wskazanie, czy różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie. Należy mieć jednak na uwadze, że same różnice średnich były stosunkowo wysokie, więc najprawdopodobniej homogeniczność populacji jest stosunkowo niska.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące porównania homogeniczności populacji badań włączonych do porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu i octanu glatirameru.

**Tabela 11.**  
**Porównanie homogeniczności populacji w badaniach *FREEDOMS 2010* i *Bornstein 1987***

Oceniany parametr	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>Bornstein 1987</i>	Różnica pomiędzy grupami [MD (95% CI)]	IS różnicy (wartość p)
	Interwencje badane [średnia (SD)] <sup>a</sup>			
	Fingolimod N = 425	Octan glatirameru N = 25		
Wiek	36,6 (8,8)	31,1 (b/d)	5,5 (b/d)	b/d
Wynik w skali EDSS	2,3 (1,3)	2,9 (b/d)	0,6 (b/d)	b/d
Liczba rzutów w czasie 2 lat przed badaniem	1,5 (0,8)	3,8 (b/d)	2,3 (b/d)	b/d
Średni czas trwania choroby	8,0 (6,6)	4,9 (b/d)	3,1 (b/d)	b/d
	Komparator stanowiący wspólną referencję			
	Placebo N = 418	Placebo N = 23		
Wiek	37,2 (8,6)	30 (b/d)	7,2 (b/d)	b/d
Wynik w skali EDSS	2,5 (1,3)	3,1 (b/d)	0,6 (b/d)	b/d
Liczba rzutów w czasie 2 lat przed badaniem	1,4 (0,7)	3,9 (b/d)	2,5 (b/d)	b/d
Średni czas trwania choroby	8,1 (6,4)	6,4 (b/d)	1,7 (b/d)	b/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *Bornstein 1987*

### ***FREEDOMS 2010 vs Johnson 1995***

W analizie homogeniczności populacji porównano pomiędzy sobą pod względem kluczowych parametrów opisujących chorych zrandomizowanych do grup:

- fingolimod (*FREEDOMS 2010*) vs octan glatirameru (*Johnson 1995*);
- placebo(*FREEDOMS 2010*) vs placebo (*Johnson 1995*).

Wykazano, że populacje w badaniach *FREEDOMS 2010* i *Johnson 1995* nie są homogeniczne.

**Tabela 12.**  
**Porównanie homogeniczności populacji w badaniach *FREEDOMS 2010* i *Johnson 1995***

Oceniany parametr	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>Johnson 1995</i>	Różnica pomiędzy grupami [MD (95% CI)]	IS różnicy (wartość p)
	Interwencje badane [średnia (SD)] <sup>a</sup>			
	Fingolimod N = 425	Octan glatirameru N = 125		
Wiek	36,6 (8,8)	34,6 (6,0)	2,0 (0,66; 3,34)	0,004
Wynik w skali EDSS	2,3 (1,3)	2,8 (1,2)	0,50 (0,26; 0,74)	<0,0001
Liczba rzutów w czasie 2 lat przed badaniem	2,1 (1,1)	2,9 (1,3)	0,80 (0,55; 1,05)	<0,00001
Średni czas trwania choroby	8,0 (6,6)	7,3 (4,9)	0,70 (-0,36; 1,76)	0,20
	Komparator stanowiący wspólną referencję			
	Placebo N = 418	Placebo N = 126		
Wiek	37,2 (8,6)	34,3 (6,5)	2,90 (1,50; 4,30)	<0,0001
Wynik w skali EDSS	2,5 (1,3)	2,4 (1,3)	0,10 (-0,16; 0,36)	0,45
Liczba rzutów w czasie 2 lat przed badaniem	2,2 (1,2)	2,9 (1,1)	0,70 (0,48; 0,92)	<0,00001
Średni czas trwania choroby	8,1 (6,4)	6,6 (5,1)	1,50 (0,42; 2,58)	0,007

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *Johnson 1995*

Analiza wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie większości punktów końcowych. Należy zatem wnioskować o braku homogeniczności ocenianych badań.

### ***FREEDOMS 2010 vs Bornstein 1987 oraz Johnson 1995***

Ponadto porównano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla wspólnej referencji (placebo) w badaniach *FREEDOMS 2010* i *Bornstein 1987* oraz *Johnson 1995*. Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano w przypadku następujących punktów końcowych:



- roczna częstość rzutów (ARR);
- utrata pacjentów ogółem;
- zawroty głowy (*ang. dizziness*);
- zawroty głowy (*ang. vertigo*).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13.**

**Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs GA - dane ciągłe**

Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólny komparator w porównaniu pośrednim FINGO vs GA								
Punkt końcowy	FREEDOMS 2010			Johnson 1995			MD (95% CI)	P
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
ARR (roczna częstość rzutów)	418	0,4	0,68	126	0,84	0,72	0,44 (0,30; 0,58)	<0,0000 1
Zmiana wyniku w skali EDSS po 24 miesiącach	418	0,13	0,94	126	0,21	0,99	0,08 (-0,27; 0,11)	0,42

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *Johnson 1995*

**Tabela 14.**

**Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs GA - dane dychotomiczne**

Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólny komparator w porównaniu pośrednim FINGO vs GA						
Punkt końcowy	FREEDOMS 2010		Johnson 1995		OR (95% CI)	p
	n/N	%	n/N	%		
Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu choroby w czasie 24 miesięcy	191/418	45,6	34/126	27,0	2,28 (1,47; 3,53)	0,002
	FREEDOMS 2010		Bornstein 1987		OR (95% CI)	p
	191/418	45,6	6/23	26,0	2,38 (0,92; 6,17)	0,07

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010*, *Bornstein 1995*, *Johnson 1995*

**Tabela 15.**
**Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólny komparator w porównaniu pośrednim FINGO vs GA**

Punkt końcowy	Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólny komparator w porównaniu pośrednim FINGO vs GA					
	FREEDOMS 2010		Johnson 1995, Bornstein 1987		OR (95% CI)	p
	n/N	%	n/N	%		
Progresja choroby	101/418	24,2	47/149	31,5	0,69 (0,46; 1,04)	0,08
Utrata chorych z badania ogółem	115/418	27,5	21/149	14,1	2,31 (1,39; 3,85)	0,001
Ból głowy	96/418	22,9	9/23 <sup>a</sup>	39,1	0,46 (0,19; 1,10)	0,08
Zawroty głowy (dizziness)	23/418	5,5	7/23 <sup>a</sup>	30,4	0,13 (0,05; 0,36)	<0,0001
Nudności	36/418	8,6	4/23 <sup>a</sup>	17,4	0,45 (0,14; 1,39)	0,16
Duszność	19/418	4,5	2/126 <sup>b</sup>	1,6	2,95 (0,68; 12,85)	0,15
Zawroty głowy (vertigo)	21/418	5,0	7/23 <sup>a</sup>	30,4	0,12 (0,04; 0,33)	<0,0001

 a. wyniki tylko dla badania *Bornstein 1987*;

 b. wyniki tylko dla badania *Johnson 1995*

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010, Bornstein 1995, Johnson 1995*

Porównanie homogeniczności badań pod względem populacji, interwencji, punktów końcowych, metodyki i wyników przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 16.**
**Podsumowanie oceny homogeniczności badań *FREEDOMS 2010* i *Bornstein 1987***

Cecha	Porównywane badania		Homogeniczność
	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>Bornstein 1987</i>	
Populacja	Tabela 11		Niska
Interwencja badana	fingolimod	octan glatirameru	-
Interwencja kontrolna	placebo	placebo	Wysoka
Punkty końcowe	odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu choroby w czasie 24 miesięcy	odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu choroby w czasie 24 miesięcy	Wysoka
Rodzaj badania	RCT, podwójne zaślepienie	RCT, podwójne zaślepienie	Wysoka

Cecha	Porównywane badania		Homogeniczność
	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>Bornstein 1987</i>	
Wyniki dla wspólnej referencji	Tabela 13, Tabela 14, Źródło: opracowanie własne na podstawie badań <i>FREEDOMS 2010</i> , <i>Bornstein 1995</i> , <i>Johnson 1995</i>  Tabela 15		Niska

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010*, *Bornstein 1987*

**Tabela 17.**  
**Podsumowanie oceny homogeniczności badań *FREEDOMS 2010* i *Johnson 1995***

Cecha	Porównywane badania		Homogeniczność
	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>Johnson 1995</i>	
Populacja	Tabela 12		Niska
Interwencja badana	Fingolimod	Octan glatirameru	-
Interwencja kontrolna	Placebo	Placebo	Wysoka
Punkty końcowe	ARR (roczna częstość rzutów) oceniana po 24 miesiącach	ARR (roczna częstość rzutów) oceniana po 24 miesiącach	Wysoka
	brak rzutu SM w czasie 24 miesięcy	stosunek chorych wolnych od rzutu SM w czasie 24 miesięcy	
	zmiana wyniku EDSS po 24 miesiącach	zmiana wyniku EDSS po 24 miesiącach	
Rodzaj badania	RCT, podwójne zaślepienie	RCT, podwójne zaślepienie	Wysoka
Wyniki dla wspólnej referencji	Tabela 14, Tabela 15		Niska

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010*, *Johnson 1995*

Na podstawie przeprowadzonej analizy homogeniczności uznano, że przeprowadzone porównanie pośrednie fingolimodu z octanem glatirameru cechowałoby się zbyt niską wiarygodnością i w związku z tym odstąpiono od jego wykonania.

### 4.3. Fingolimod vs interferon beta-1a s.c.

#### 4.3.1. Fingolimod vs interferon beta-1a s.c.w dawce 22 µg

Odnaleziono 1 badanie, które potencjalnie może zostać wykorzystane do porównania pośredniego fingolimodu z interferonem beta-1a s.c w dawce 22 µg.

### **FREEDOMS 2010 vs PRISMS 1998**

W analizie homogeniczności populacji porównano pomiędzy sobą pod względem kluczowych parametrów opisujących chorych zrandomizowanych do grup:

- fingolimod 0,5 mg (*FREEDOMS 2010*) vs interferon beta-1a\_22 µg (*PRISMS 1998*);
- placebo (*FREEDOMS 2010*) vs placebo (*PRISMS 1998*).

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące porównania homogeniczności populacji włączonych do badań służących do wykonania porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu i interferonu beta-1a s.c. 22 µg.

**Tabela 18.**

**Ocena homogeniczności populacji dla porównania badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998* (IFN beta-1a\_22)**

Oceniany parametr	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>PRISMS 1998</i>	Różnica pomiędzy grupami [MD (95% CI)]	Istotność statystyczna różnicy (wartość p)
	Interwencje badane [średnia (SD)]			
	Fingolimod N = 425	Interferon beta-1a_22 s.c. N = 189		
Wiek	36,6 (8,8)*	34,8 (29,3 – 39,8)**	1,80 (0,88; 2,72)***	0,0001
Wynik w skali EDSS	2,3 (1,3)*	2,5 (1,2)*	-0,20 (-0,14; 0,01)	0,06
Liczba rzutów w czasie 2 lat	2,1 (1,1)*	3,0 (1,1)*	0,90 (0,71; 1,09)	<0,00001
Średni czas trwania choroby (do randomizacji)	8,0 (6,6)*	5,4 (3,0 – 11,2)**	2,60 (1,91; 3,29)***	<0,00001
	placebo stanowiące wspólną referencję			
	Placebo N = 418	Placebo N = 187		
Wiek	37,2 (8,6)*	34,6 (28,8 – 40,4)**	2,60 (1,67; 3,53)***	<0,00001
Wynik w skali EDSS	2,5 (1,3)*	2,4 (1,2)*	0,10 (-0,11; 0,31)	0,36
Liczba rzutów w czasie 2 lat	2,2 (1,2)*	3,0 (1,3)*	0,80 (0,58; 1,02)	<0,00001
Średni czas trwania	8,1 (6,4)*	4,3 (2,4 – 8,4)	3,80	<0,00001

choroby			(3,15; 4,45)***	
---------	--	--	-----------------	--

\*średnia(SD)

\*\*mediana (rozstęp kwartylny)

\*\*\*obliczone ze wzoru  $SD = (\text{kwartył górny} - \text{kwartył dolny})/2$

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998*

Nieistotną statystycznie różnicę stwierdzono jedynie w przypadku porównania wyników w skali EDSS w grupach badanych oraz kontrolnych. W wyniku porównania pozostałych parametrów stwierdzono, iż populacje różnią się istotnie statystycznie oraz istotnie pod względem klinicznym, co wskazuje na niską homogeniczność obydwu populacji.

W analizie homogeniczności wyników porównano pomiędzy sobą pod względem kluczowych parametrów opisujących chorych zrandomizowanych do grup:

- placebo (*FREEDOMS 2010*) vs placebo (*PRISMS 1998*)

Szczegółowe dane dotyczące porównania homogeniczności wyników badań włączonych do porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu i interferonu beta-1a w dawce 22 µg s.c przedstawiają Tabela 19 oraz Tabela 20.

#### Tabela 19.

**Porównanie homogeniczności wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim – na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998***

Punkt końcowy	Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs IFN beta-1a_22						MD (95% CI)	p
	<i>FREEDOMS 2010</i>			<i>PRISMS 1998</i>				
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana wyniku w skali EDSS	418	0,13	0,94	187	0,48	1,3	0,35 (0,17; 0,53)	0,0002

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998*

Analiza punktu końcowego stanowiącego zmiany w skali EDSS wskazuje na istotną statystycznie różnicę między badaniami. Uzyskany wynik świadczy o niskiej homogeniczności badań.

**Tabela 20.**

**Porównanie homogeniczności działań niepożądanych dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim – na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998***

Punkt końcowy	Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs IFN beta-1a					p
	<i>FREEDOMS 2010</i>		<i>PRISMS 1998</i>		OR (95% CI)	
	n/N	%	n/N	%		
Utrata chorych z badania ogółem	115/418	27,5	17/187	9,1	3,80 (2,21; 6,53)	<0,00001
Utrata chorych z badania z powodu działań niepożądanych	24/418	5,7	2/187	1,1	5,63 (1,32; 24,09)	0,02
Ból głowy	96/418	23,0	82/187	43,9	0,38 (0,26; 0,55)	<0,00001
Oslabienie/zmęczenie	45/418	10,8	29/187	15,5	0,66 (0,40; 1,09)	0,10
Limfopenia	2/418	0,5	7/187	3,7	0,12 (0,03; 0,60)	0,01
Leukopenia	1/418	0,2	3/187	1,6	0,15 (0,02; 1,42)	0,10
Zgony	2/418	0,5	1/187	0,5	0,89 (0,08; 9,92)	0,93

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998*

Istotną statystycznie różnicę stwierdzono w przypadku utraty chorych z badania ogółem oraz bólu głowy, natomiast porównanie pozostałych działań niepożądanych wskazuje na nieistotną różnicę między grupami. Homogeniczność badań oceniono więc jako średnią.

**Tabela 21.**

**Podsumowanie oceny homogeniczności badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998* (IFN beta-1a\_22)**

Cecha	Porównywane badania		Homogeniczność
	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>PRISMS 1998</i>	
Populacja	Tabela 18		Średnia
Interwencja badana	Fingolimod	Interferon beta-1a s.c._22	-
Interwencja kontrolna	Placebo	Placebo	Wysoka
Punkty końcowe	zmiana wyniku w skali EDSS po 24 miesiącach	zmiana wyniku w skali EDSS po 24 miesiącach	Wysoka
Rodzaj badania	RCT, podwójnie zaślepienie	RCT, podwójnie zaślepienie	Wysoka
Wyniki dla komparatora	Tabela 19; Tabela 20		Niska/Średnia

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998*

Na podstawie przeprowadzonej analizy homogeniczności uznano, że przeprowadzone porównanie pośrednie fingolimodu z interferonem beta-1a s.c. w dawce 22 µg cechowałoby się zbyt niską wiarygodnością i w związku z tym odstąpiono od jego wykonania.

#### **4.3.2. Fingolimod vs interferon beta-1a s.c. w dawce 44 µg**

Odnaleziono 2 badania dotyczące stosowania interferonu beta-1a s.c. w dawce 44 µg, które potencjalnie mogą zostać wykorzystane w następujących porównaniach:

- 1) *TRANSFORMS 2010 vs EVIDENCE 2002*;
- 2) *FREEDOMS 2010 vs PRISMS 1998*.

Poniżej przedstawiono ocenę homogeniczności wymienionych par badań.

##### **TRANSFORMS 2010 vs EVIDENCE 2002**

W analizie homogeniczności populacji porównano pomiędzy sobą pod względem kluczowych parametrów opisujących chorych zrandomizowanych do grup:

- fingolimod 0,5 mg (*TRANSFORMS 2010*) vs interferon beta-1a 44 µg s.c. (*EVIDENCE 2002*);
- interferon beta-1a i.m. 30 µg (*TRANSFORMS 2010*) vs interferon beta-1a i.m. 30 µg (*EVIDENCE 2002*).

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące porównania homogeniczności populacji włączonych do badań służących do wykonania porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu i interferonu beta-1a s.c. 44 µg.

**Tabela 22.**
**Porównanie homogeniczności populacji w badaniach TRANSFORMS 2010 i EVIDENCE 2002**

Oceniany parametr	TRANSFORMS 2010	EVIDENCE 2002	Różnica pomiędzy grupami [MD (95% CI)]	Istotność statystyczna różnicy (wartość p)
	Interwencje badane [średnia (SD)] <sup>a</sup>			
	Fingolimod N = 431	Interferonbeta-1a 44 s.c. N = 339		
Wiek	36,7 (8,8)	38,3 (9,25)	1,6 (0,31; 2,89)	0,01
Wynik w skali EDSS	2,24 (1,33)	2,3 (0,0)	0,06	b/d
Liczba rzutów w czasie 2 lat	2,3 (2,2)	2,6 (0,0)	0,3	b/d
Średni czas trwania choroby do randomizacji (lata)	7,5 (6,2)	6,5 (4,83)	1,00 (0,22; 1,78)	0,01
	Komparator stanowiący wspólną referencję			
	Interferon beta-1a 30 µg i.m. N = 435	Interferon beta-1a 30 µg i.m. N = 338		
Wiek	36,0 (8,3)	37,4 (9,25)	1,4 (0,14; 2,66)	0,03
Wynik w skali EDSS	2,19 (1,26)	2,3 (0,0)	0,11	b/d
Liczba rzutów w czasie 2 lat	2,3 (1,2)	2,6 (0,0)	0,3	b/d
Średni czas trwania choroby (lata)	7,4 (6,3)	6,7 (4,83)	0,70 (-0,08; 1,48)	0,08

a. średnia (SD), chyba że podano inaczej; b. średnia (zakres)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań TRANSFORMS 2010 i EVIDENCE 2002

Dla większości parametrów opisujących populację z powodu niewystarczających danych nie obliczono wartości p. Oceny homogeniczności populacji dokonano na podstawie parametrów, dla różnicy których obliczenie wartości p było możliwe.

Jedynie w przypadku porównania średniego czasu trwania choroby w grupach przyjmujących IFN beta-1a i.m. 30 µg różnica jest statystycznie nieistotna.

Natomiast istotna statystycznie różnica stanowiąca o niskiej homogeniczności populacji obydwu badań została stwierdzona w przypadku średniego czasu trwania



choroby w grupach chorych leczonych IFN beta-1a s.c. w dawce 44 µg oraz w przypadku wieku zarówno w porównywanych grupach badanych, jak i kontrolnych.

W analizie homogeniczności wyników porównano pomiędzy sobą pod względem kluczowych parametrów opisujących chorych zrandomizowanych do grup:

- interferon beta-1a 30 µg (*TRANSFORMS 2010*) vs interferon beta-1a 30 µg (*EVIDENCE 2002*)

Szczegółowe dane dotyczące porównania homogeniczności wyników badań włączonych do porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu i interferonu beta-1a w dawce 44 µg s.c przedstawia Tabela 23.

**Tabela 23.**

**Porównanie homogeniczności wyników w badaniach *TRANSFORMS 2010* i *EVIDENCE 2002***

Punkt końcowy	Porównanie wyników dla INF beta-1a 30 µg stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs INF beta-1a_44 µg							MD (95% CI)	p
	<i>TRANSFORMS 2010</i>			<i>EVIDENCE 2002</i>					
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD			
ARR (roczna częstość rzutów)	431	0,33	0,85	338	0,64	0,77	0,31 (0,20; 0,42)	<0,00001	

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *TRANSFORMS 2010* i *EVIDENCE 2002*

Analiza wyników dla kluczowego punktu końcowego wykazała istotną statystycznie różnicę między badaniami, co świadczy o niskiej homogeniczności badań.

W analizie homogeniczności metodyki porównano pomiędzy sobą pod względem populacji, interwencji badanej i kontrolnej punktów końcowych, rodzaju badania i wyników dla wspólnej referencji grupy pacjentów zrandomizowanych do:

- fingolimod w dziennej dawce 0,5 mg (*TRANSFORMS 2010*) vs interferon beta-1a s.c. w dawce 44 µg (*EVIDENCE 2002*);
- interferon beta-1a 30 µg i.m. (*TRANSFORMS 2010*) vs interferon beta-1a 30 µg i.m. (*EVIDENCE 2002*)

Tabela 24 przedstawia szczegółowe dane dotyczące porównania homogeniczności metodyki badań włączonych do porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu i interferonu beta-1a s.c. w dawce 44 µg.

**Tabela 24.**  
Podsumowanie oceny homogeniczności badań **TRANSFORMS 2010** i **EVIDENCE 2002**

Cecha	Porównywane badania		Homogeniczność
	<i>TRANSFORMS 2010</i>	<i>EVIDENCE 2002</i>	
Populacja	Tabela 22		Niska
Interwencja badana	fingolimod 0,5 mg (dzienna dawka)	interferon beta 1-a 30µg (tygodniowa dawka)	n/d
Interwencja kontrolna	interferon beta 1-a 30µg (tygodniowa dawka)	interferon beta 1-a 30µg (tygodniowa dawka)	Wysoka
Punkty końcowe	ARR – roczna częstość rzutów	ARR – roczna częstość rzutów	Wysoka
Rodzaj badania	RCT, podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane	RCT, pojedynczo zaślepienie	Średnia
Wyniki dla komparatora	Tabela 23		Niska

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *TRANSFORMS 2010* i *EVIDENCE 2002*

### **FREEDOMS 2010 vs PRISMS 1998**

W analizie homogeniczności populacji porównano pomiędzy sobą pod względem kluczowych parametrów opisujących chorych zrandomizowanych do grup:

- fingolimod w dziennej dawce 0,5 mg (*FREEDOMS 2010*) vs interferon beta-1a s.c. w dawce 44 µg (*PRISMS 1998*);
- placebo (*FREEDOMS 2010*) vs placebo (*PRISMS 1998*).

Szczegółowe dane dotyczące porównania homogeniczności populacji badań włączonych do porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu i interferonu beta-1a s.c. w dawce 44 µg przedstawia Tabela 25.

**Tabela 25.**  
Ocena homogeniczności populacji dla porównania badań **FREEDOMS 2010** i **PRISMS 1998 (IFN beta-1a\_44)**

Oceniany parametr	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>PRISMS 1998</i>	Różnica pomiędzy grupami [MD (95% CI)]	Istotność statystyczna różnicy (wartość p)
	Interwencje badane [średnia (SD)] <sup>a</sup>			
	Fingolimod N = 425	Interferon beta-1a_44 s.c. N = 184		

Oceniany parametr	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>PRISMS 1998</i>	Różnica pomiędzy grupami [MD (95% CI)]	Istotność statystyczna różnicy (wartość p)
	Interwencje badane [średnia (SD)] <sup>a</sup>			
	Fingolimod N = 425	Interferon beta-1a_44 s.c. N = 184		
Wiek	36,6 (8,8)*	35,6 (28,4 – 41,0)**	1,00 (0,04; 1,96***)	0,04
Wynik w skali EDSS	2,3 (1,3)*	2,5 (1,3)*	-0,20 (-0,42; 0,02)	0,08
Liczba rzutów w czasie 2 lat	2,1 (1,1)*	3,0 (1,1)*	0,90 (0,71; 1,09)	<0,00001
Średni czas trwania choroby (do randomizacji)	8,0 (6,6)*	6,4 (2,9 – 10,3)**	1,60 (0,91; 2,29)***	<0,00001
	Komparator stanowiący wspólną referencję			
	Placebo N = 418	Placebo N = 187		
Wiek	37,2 (8,6)*	34,6 (28,8 – 40,4)**	2,60 (1,67; 3,53)***	<0,00001
Wynik w skali EDSS	2,5 (1,3)*	2,4 (1,2)*	0,10 (-0,11; 0,31)	0,36
Liczba rzutów w czasie 2 lat	2,2 (1,2)*	3,0 (1,3)*	0,80 (0,58; 1,02)	<0,00001
Średni czas trwania choroby	8,1 (6,4)*	4,3 (2,4 – 8,4)	3,80 (3,15; 4,45)***	<0,00001

a. średnia (SD), chyba że podano inaczej; b. średnia (zakres)

\*średnia(SD)

\*\*mediana (rozstęp kwartyłowy)

\*\*\*obliczone ze wzoru  $SD = (\text{kwartył górny} - \text{kwartył dolny})/2$

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998*

Dla wyników w skali EDSS w porównaniach zarówno grup badanych, jak i kontrolnych stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic. Z kolei dla pozostałych parametrów różnice są statystycznie istotne i świadczy to o niskiej homogeniczności badań.

W analizie homogeniczności wyników porównano pomiędzy sobą pod względem kluczowych parametrów opisujących chorych zrandomizowanych do grup:

- placebo (*FREEDOMS 2010*) vs placebo (*PRISMS 1998*).

Szczegółowe dane dotyczące porównania homogeniczności wyników badań włączonych do porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu i interferonu beta-1a s.c. w dawce 44 µg przedstawiają Tabela 26 oraz Tabela 27.

**Tabela 26.**

**Porównanie homogeniczności wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim – na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998***

Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólny komparator w porównaniu pośrednim FINGO vs IFN beta-1a_44 s.c.								
Punkt końcowy	<i>FREEDOMS 2010</i>			<i>PRISMS 1998</i>			MD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana wyniku w skali EDSS	418	0,13	0,94	187	0,48	1,3	0,35 (0,17; 0,53)	0,0002

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998*

Zmiany wyników w skali EDSS różnią się istotnie statystycznie, co wskazuje na niską homogeniczność wyników badań.

**Tabela 27.**

**Porównanie homogeniczności działań niepożądanych dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim – na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998***

Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólny komparator w porównaniu pośrednim FINGO vs IFN beta-1a_44 s.c.						
Punkt końcowy	<i>FREEDOMS 2010</i>		<i>PRISMS 1998</i>		OR (95% CI)	p
	n/N	%	n/N	%		
Utrata chorych z badania ogółem	115/418	27,5	17/187	9,1	3,80 (2,21; 6,53)	<0,00001
Utrata chorych z badania z powodu działań niepożądanych	24/418	5,7	2/187	1,1	5,63 (1,32; 24,09)	0,02

Punkt końcowy	Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólny komparator w porównaniu pośrednim FINGO vs IFN beta-1a_44 s.c.					
	FREEDOMS 2010		PRISMS 1998		OR (95% CI)	p
Ból głowy	96/418	23,0	82/187	43,9	0,38 (0,26; 0,55)	<0,00001
Oslabienie/zmęczenie	45/418	10,8	29/187	15,5	0,66 (0,40; 1,09)	0,10
Limfopenia	2/418	0,5	7/187	3,7	0,12 (0,03; 0,60)	0,01
Leukopenia	1/418	0,2	3/187	1,6	0,15 (0,02; 1,42)	0,10
Zgony	2/418	0,5	1/187	0,5	0,89 (0,08; 9,92)	0,93

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998*

Istotną statystycznie różnicę stwierdzono w przypadku utraty chorych z badania ogółem i z powodu działań niepożądanych oraz bólu głowy i limfopenii, natomiast porównanie pozostałych działań niepożądanych wskazuje na nieistotną statystycznie różnicę między grupami. Homogeniczność wyników badań oceniono więc jako niską.

**Tabela 28.**  
**Podsumowanie oceny homogeniczności badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998* (IFN beta-1a\_44)**

Cecha	Porównywane badania		Homogeniczność
	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>PRISMS 1998</i>	
Populacja	Tabela 25		Niska
Interwencja badana	Fingolimod 0,5 mg/dobę p.o.	IFN beta-1a_44 µg 3x/tydz. s.c.	-
Interwencja kontrolna	Placebo	Placebo	Wysoka
Punkty końcowe	zmiana wyniku w skali EDSS po 24 miesiącach	zmiana wyniku w skali EDSS po 24 miesiącach	Wysoka
Rodzaj badania	RCT, podwójnie zaślepione	RCT, podwójnie zaślepione	Wysoka
Wyniki dla komparatora	Tabela 26; Tabela 27		Niska

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *PRISMS 1998*

Na podstawie przeprowadzonej analizy homogeniczności uznano, że przeprowadzone porównanie pośrednie fingolimodu z interferonem beta-1a s.c. w dawce 44 µg cechowałoby się zbyt niską wiarygodnością i w związku z tym odstąpiono od jego wykonania.

## 4.4. Fingolimod vs interferon beta-1b s.c.

### **FREEDOMS 2010 vs IFNB MS Group 1993**

W analizie homogeniczności populacji porównano pomiędzy sobą pod względem kluczowych parametrów opisujących chorych zrandomizowanych do grup:

- fingolimod w dziennej dawce 0,5 mg (*FREEDOMS 2010*) vs interferon beta-1b s.c. w dawce 25 mg (*IFNB MS Group 1993*)
- placebo (*FREEDOMS 2010*) vs placebo (*IFNB MS Group 1993*)

Szczegółowe dane dotyczące porównania homogeniczności populacji badań włączonych do porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu i interferonu beta-1b s.c. w dawce 25 mg przedstawia Tabela 29.

**Tabela 29.**

**Porównanie homogeniczności populacji w badaniach *FREEDOMS 2010* i *IFNB MS Group 1993***

Oceniany parametr	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>IFNB MS Group 1993</i>	Różnica pomiędzy grupami [MD (95% CI)]	Istotność statystyczna różnicy (wartość p)
	Interwencje badane [średnia (SD)]			
	Fingolimod N = 425	Interferon beta-1b s.c. N = 124		
Wiek	36,6 (8,8)	35,2 (6,7)	1,40 (-0,05; 2,85)	0,06
Wynik w skali EDSS	2,3 (1,3)	3 (1,1)	0,70 (0,47; 0,93)	< 0,00001
Liczba rzutów w czasie 2 lat przed badaniem	2,1 (1,1)	3,4 (2,2)	1,30 (0,90; 1,70)	< 0,00001
Średni czas trwania choroby do randomizacji	8,0 (6,6)	4,7 (4,5)	3,30 (2,29; 4,31)	< 0,00001
	Porównanie przez wspólną referencję			
	Placebo N = 418	Placebo N = 123		
Wiek	37,2 (8,6)	36 (6,7)	1,20 (-0,24; 2,64)	0,1
Wynik w skali EDSS	2,5 (1,3)	2,8 (1,1)	0,30 (0,07; 0,53)	0,01
Liczba rzutów w	2,2 (1,2)	3,6 (1,1)	1,40	< 0,00001

Oceniany parametr	<i>FREEDOMS 2010</i>		<i>IFNB MS Group 1993</i>		Różnica pomiędzy grupami [MD (95% CI)]	Istotność statystyczna różnicy (wartość p)
	Interwencje badane [średnia (SD)]					
	Fingolimod N = 425		Interferon beta-1b s.c. N = 124			
czasie 2 lat przed badaniem					(1,17; 1,63)	
Średni czas trwania choroby do randomizacji	8,1 (6,4)		3,9 (3,3)		4,20 (3,35, 5,05)	< 0,00001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *IFNB MS Group 1993*

Nieistotną statystycznie różnicę stwierdzono jedynie w przypadku porównania wieku chorych w grupach przyjmujących aktywną interwencję i placebo oraz porównując wyniki w skali EDSS w grupach placebo. W wyniku porównania pozostałych parametrów stwierdzono, iż populacje różnią się istotnie statystycznie, co wskazuje na niską homogeniczność populacji badań *FREEDOMS 2010* i *IFNB MS Group 1993*.

W analizie homogeniczności wyników porównano pomiędzy sobą pod względem kluczowych parametrów opisujących chorych zrandomizowanych do grup:

- placebo (*FREEDOMS 2010*) vs placebo (*IFNB MS Group 1993*)

W poniższych tabelach (Tabela 30, Tabela 31, Tabela 32) zestawiono szczegółowe dane dotyczące porównania homogeniczności wyników badań włączonych do porównania pośredniego fingolimodu i interferonu beta-1b 8 MIU.

**Tabela 30.**

**Porównanie homogeniczności wyników w badaniach *FREEDOMS 2010* i *IFNB MS Group 1993* (dane ciągłe)**

Punkt końcowy	Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs IFN beta-1b s.c.							MD (95% CI)	p
	<i>FREEDOMS 2010</i>			<i>IFNB MS Group 1993</i>					
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD			
ARR (roczna częstość rzutów) w czasie 24 miesięcy	418	0,4	0,68	112	1,27	0,82	0,87 (0,71; 1,03)	<0,00001	

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *IFNB MS Group 1993*

**Tabela 31.**
**Porównanie homogeniczności wyników w badaniach *FREEDOMS 2010* i *IFNB MS Group 1993* (dane dychotomiczne)**

Punkt końcowy	Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs IFN beta-1b s.c.					
	<i>FREEDOMS 2010</i>		<i>IFNB MS Group 1993</i>		OR (95% CI)	p
	n/N	%	n/N	%		
Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu choroby w czasie 24 miesięcy	191/418	45,6	18/112	16,1	4,39 (2,56; 7,54)	<0,00001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *IFNB MS Group 1993*

Analiza wyników dla kluczowych punktów końcowych wykazała istotną statystycznie różnicę między badaniami, świadczy to o niskiej homogeniczności badań.

Poniżej zestawiono wyniki dla utraty chorych z badania ogółem, utraty chorych z powodu działań niepożądanych oraz dla depresji.

**Tabela 32.**
**Porównanie homogeniczności działań niepożądanych w badaniach *FREEDOMS 2010* i *IFNB MS Group 1993***

Punkt końcowy	Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs IFN beta-1b s.c.					
	<i>FREEDOMS 2010</i>		<i>IFNB MS Group 1993</i>		OR (95% CI)	p
	n/N	%	n/N	%		
Utrata chorych z badania ogółem	115/418	27,5	30/123	24,4	1,18 (0,74, 1,87)	0,49
Utrata chorych z badania z powodu działań niepożądanych	24/418	5,7	1/123	0,8	7,43 (1,00, 55,50)	0,05
Depresja	28/418	6,7	14/110	12,3	0,49 (0,25, 0,97)	0,04

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *IFNB MS Group 1993*

Istotną statystycznie różnicę dla porównania pośredniego przez placebo stwierdzono w przypadku jednego z trzech działań niepożądanych, natomiast porównanie pozostałych dwóch wskazuje na nieistotną różnicę między grupami. Homogeniczność badań oceniono więc jako średnią.

W analizie homogeniczności metodyki porównano pomiędzy sobą pod względem populacji, interwencji badanej i kontrolnej, punktów końcowych, rodzaju badania i wyników dla wspólnej referencji grupy pacjentów zrandomizowanych do:



- fingolimod w dziennej dawce 0,5 mg (*FREEDOMS 2010*) vs interferon beta-1b w dawce 250 µg (*IFNB MS Group 1993*);
- placebo (*FREEDOMS 2010*) vs placebo (*IFNB MS Group 1993*).

Tabela 33 przedstawia szczegółowe dane dotyczące porównania homogeniczności metodyki badań włączonych do porównania pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu i interferonu beta-1b 8 MIU.

**Tabela 33.**  
**Podsumowanie oceny homogeniczności badań *FREEDOMS 2010* i *IFNB MS Group 1993***

Cecha	Porównywane badania		Homogeniczność
	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>IFNB MS Group 1993</i>	
Populacja	Tabela 24		Niska
Interwencja badana	fingolimod	interferon beta-1b s.c.	-
Interwencja kontrolna	placebo	placebo	Wysoka
Punkty końcowe	roczna częstość rzutów (ang. <i>annualized relapse rate</i> )	roczna częstość rzutów (ang. <i>annual exacerbation rate</i> )	Wysoka
	Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu choroby w czasie 24 miesięcy, utrata chorych z badania ogółem, utrata chorych z powodu działań niepożądanych, depresja,	Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu choroby w czasie 24 miesięcy, utrata chorych z badania ogółem, utrata chorych z powodu działań niepożądanych, depresja	
Rodzaj badania	RCT, podwójne zaślepienie	RCT, podwójne zaślepienie	Wysoka
Wyniki dla wspólnej referencji	Tabela 32		Niska/Średnia

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *FREEDOMS 2010* i *IFNB MS Group 1993*

Na podstawie przeprowadzonej analizy homogeniczności uznano, że przeprowadzone porównanie pośrednie fingolimodu z interferonem beta-1b s.c. cechowałoby się zbyt niską wiarygodnością i w związku z tym odstąpiono od jego wykonania.

## 5. Charakterystyka włączonych badań

### 5.1. Metodyka włączonych badań

Do analizy włączone zostały 3 badania: *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010* oraz *TRANSFORMS 2010*, które są badaniami randomizowanymi oraz podwójnie zaślepienymi. Przedstawiono w nich działanie fingolimodu stosowanego w formie doustnej u chorych z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym.

W badaniu *Saida 2012* 171 chorych zostało zrandomizowanych do 3 grup: fingolimodu 1,25 mg (57 chorych), fingolimodu 0,5 mg (57 chorych) oraz placebo (57 chorych). Terapia trwała 6 miesięcy, po czym chorzy z grupy placebo zostali losowo podzieleni na dwie grupy, otrzymujące fingolimod w dawce 1,25 mg lub 0,5 mg. Pozostali chorzy przyjmowali nadal fingolimod w dawkach zgodnie z przydziałem na początku badania. Kontynuacja badania *Saida 2012* trwało kolejne 6 miesięcy.

Z uwagi na przyjęty cel analizy nie dokonywano charakterystyki grupy chorych poddanych terapii fingolimodem w dawce 1,25 mg.

W badaniu *FREEDOMS 2010* chorzy zostali podzieleni na 3 grupy i poddani 24-miesięcznemu okresowi obserwacji. W grupie pierwszej 425 chorych otrzymywało fingolimod w dawce 0,5 mg na dobę, natomiast w kolejnej grupie u 429 chorych zastosowano fingolimod w dawce 1,25 mg na dobę. Grupę kontrolną stanowiło 418 chorych przyjmujących placebo.

W niniejszej analizie nie dokonywano charakterystyki grupy chorych poddanych terapii fingolimodem w dawce 1,25 mg.

Badanie *TRANSFORMS 2010* scharakteryzowano na podstawie publikacji głównej *Cohen 2010* oraz *Cohen 2010a* (doniesienie konferencyjne). W pierwszej z publikacji chorzy zostali zrandomizowani do 3 grup, w 2 z nich u chorych stosowano fingolimod w dawkach takich samych jak w badaniu *FREEDOMS 2010*, natomiast w grupie kontrolnej chorzy otrzymywali IFN beta-1a.

Po 12-miesięcznym okresie obserwacji chorzy przyjmujący fingolimod kontynuowali terapię, natomiast chorych, u których stosowano IFN beta-1a zrandomizowano do dwóch grup kontrolnych, gdzie zastosowano fingolimod w dawkach 0,5 mg/dobę lub 1,25 mg/dobę. W niniejszej analizie jako uzupełniające wykorzystano wyniki uzyskane przez chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg przez kolejnych 12 miesięcy terapii.

Włączone badania, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zamieszczoną w Wytocznych Oceny Technologii Medycznych [1], należą do grupy badań eksperymentalnych, czyli stanowią poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (rodzaj IIA).

Obydwa badania zostały ocenione w skali Jadad. Badanie *Saida 2012* otrzymało 2 punkty w skali Jadad, jednak tak niska ocena wiąże się głównie z tym, że badanie to nie zostało dotychczas opublikowane w postaci pełnotekstowej, a w niniejszej analizie opierano się na danych zawartych w posterze konferencyjnym, który nie zawiera wszystkich informacji na temat metodyki badania. Badanie *TRANSFORMS 2010* oceniono na 5, natomiast badanie *FREEDOMS 2010* na 4 punkty.

Badania sponsorowane były przez Novartis Pharma, a ich metodyka została szczegółowo przedstawiona w poniższej tabeli.

Odnaleziono także opinię czasopisma *Presrire*, która została wykorzystana w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa (Rozdział 8.1.27).

**Tabela 34.**  
**Metodyka badań włączonych do analizy**

Badania	Randomizacja	Zaslepienie	Okres obserwacji	Liczba chorych	Interwencja badana	Interwencja kontrolna	Punktacja Jadad (0-5 punktów)	Klasyfikacja AOTM	Sponsor
<i>Saida 2012</i>	tak	podwójne	12 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>FINGO 0,5 mg: 57</li> <li>placebo: 57</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>fingolimod 0,5 mg/dobę, p.o.</li> </ul>	placebo	2	IIA	Novartis Pharma
<i>FREEDOMS 2010</i>	tak	podwójne	24 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> <li>FINGO 0,5 mg: 425</li> <li>placebo: 418</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>fingolimod 0,5 mg/dobę, p.o.</li> </ul>	placebo	4	IIA	Novartis Pharma
<i>TRANSFORMS 2010</i>	tak	podwójne	12 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>FINGO 0,5 mg: 431</li> <li>IFN beta-1a: 435</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>fingolimod 0,5 mg/dobę, p.o.</li> </ul>	interferon beta-1a 30 µg/tydzień, i.m.	5	IIA	Novartis Pharma

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010* i *TRANSFORMS 2010*

## 5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów

Do badania *Saida 2012*, które przeprowadzone było w Japonii, włączani byli chorzy pomiędzy 18. a 60. rokiem życia, z postacią rzutową remisyjną (RRMS, ang. *relapse-remitting multiple sclerosis*) (97,7% chorych) lub wtórnie postępującą (SPMS, ang. *secondary progressive multiple sclerosis*) (2,3% chorych). Kryterium włączenia był także przynajmniej jeden rzut w czasie ostatniego roku lub przynajmniej 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat lub przynajmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania oraz przynajmniej 1 ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych. Ponadto stan niepełnosprawności chorych musiała mieścić się w zakresie 0-6 punktów w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*).

Kryteria włączenia pacjentów do badań *FREEDOMS 2010* i *TRANSFORMS 2010* są takie same. Do badań były włączane osoby w wieku pomiędzy 18 a 55 lat, u których rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego (RRSM) rozpoznawano na podstawie kryteriów McDonalda. U chorych, którzy zostali włączeni do badania powinien wystąpić przynajmniej jeden rzut w czasie ostatniego roku lub przynajmniej 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat. Stan niepełnosprawności wśród chorych określony na podstawie skali EDSS powinien się zawierać w przedziale od 0 do 5,5.

W badaniu *Saida 2012* kryterium wykluczenia było obecność rozległego ogniska rdzeniowego.

Kryteria wykluczenia chorych są w większości takie same dla badań *FREEDOMS 2010* i *TRANSFORMS 2010*. Chorzy włączani do badania nie mogli być w trakcie rzutu choroby, ani nie mogli być poddani terapii zawierającej kortykosteroidy w czasie 30 dni przed randomizacją. Kolejnymi powodami wykluczenia z badania były: aktywne infekcje, Obrzęk płamki żółtej, immunosupresja innymi lekami lub spowodowana chorobą oraz współistniejące, klinicznie istotne choroby układowe. Rozbieżność istnieje w przypadku tylko jednego kryterium, które występuje tylko w badaniu *FREEDOMS 2010*: leczenie interferonem beta lub octanem glatirameru, które nie zostało ukończone na 3 miesiące przed badaniem.

Zestawienie wszystkich kryteriów przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**

**Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Saida 2012</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18 – 60 lat;</li> <li>• stwardnienie rozsiane (SM) rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonalda;</li> <li>• postać rzutowo-remisyjna (RRMS) lub wtórnie-postępująca (SPMS);</li> <li>• przynajmniej jeden rzut w czasie ostatniego roku lub przynajmniej 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat lub przynajmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• przynajmniej 1 ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych;</li> <li>• stan niepełnosprawności wg skali EDSS: 0 – 6;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność rozległego ogniska rdzeniowego;</li> </ul>
<b>FREEDOMS 2010</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-55 lat;</li> <li>• rzutowo–remisyjna postać stwardnienia rozsianego (RRSM) rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonalda;</li> <li>• przynajmniej jeden rzut w czasie ostatniego roku lub przynajmniej 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat;</li> <li>• stan niepełnosprawności wg skali EDSS: 0-5,5;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzut choroby w czasie 30 dni przed randomizacją;</li> <li>• terapia kortykosteroidami w czasie 30 dni przed randomizacją;</li> <li>• terapie zawierające IFN beta lub octan glatirameru nie ukończone przynajmniej 3 miesiące przed badaniem;</li> <li>• aktywne infekcje;</li> <li>• obrzęk płamki żółtej;</li> <li>• immunosupresja innymi lekami lub spowodowana chorobą;</li> <li>• współistniejące, klinicznie istotne choroby układowe;</li> </ul>
<b>TRANSFORMS 2010</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-55 lat;</li> <li>• rzutowo–remisyjna postać stwardnienia rozsianego (RRSM) rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonalda;</li> <li>• przynajmniej jeden rzut w czasie ostatniego roku;</li> <li>• przynajmniej 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat;</li> <li>• stan niepełnosprawności w skali EDSS: 0-5,5.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzut choroby w czasie 30 dni przed randomizacją;</li> <li>• terapia kortykosteroidami w czasie 30 dni przed randomizacją;</li> <li>• aktywne infekcje;</li> <li>• Obrzęk płamki żółtej ocznej;</li> <li>• immunosupresja innymi lekami lub spowodowana chorobą;</li> <li>• współistniejące, klinicznie istotne choroby układowe.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010* i *TRANSFORMS 2010*

### 5.3. Charakterystyka uczestników badań

Liczba osób włączonych do badań *FREEDOMS 2010* i *TRANSFORMS 2010* jest bardzo podobna. Do badania *FREEDOMS 2010* zostało w sumie włączonych 1 272 chorych, a do badania *TRANSFORMS 2010* – 1 292 chorych. Natomiast w badaniu *Saida 2012* brało udział znacznie mniej osób, tj. 57 w grupie fingolimodu i 57 w grupie placebo. W poszczególnych grupach kontrolnych oraz badanych była zbliżona liczba osób. Kobiety stanowiły w każdej z grup około 70%. Średni wiek chorych oscylował wokół 36 lat.

Jedynie w badaniu *Saida 2012*, w grupie fingolimodu 5,3% chorych miało postać wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego. W grupie placebo, a także we wszystkich grupach pozostałych badań, włączeni byli tylko chorzy z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego.

W badaniu *FREEDOMS 2010* w grupie chorych zrandomizowanych do grupy leczonej fingolimodem w dawce 0,5 mg było 57,4% chorych wcześniej nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby. W grupie poddanej terapii placebo było ich 59,6%. W badaniu *TRANSFORMS 2010* natomiast w grupie fingolimodu było to 55,2% a w grupie chorych zrandomizowanych do grupy leczonej interferonem beta-1a i.m. – 56,3%. W badaniu *Saida 2012* nie przedstawiono informacji na temat wcześniejszego leczenia chorych lub jego braku.

W badaniu *TRANSFORMS 2010* została podana informacja nt. liczby osób rasy białej, którzy zostali włączeni do badania. Stanowią oni 93,7% do 94,8% chorych w poszczególnych grupach.

Chorzy włączeni do badań zostali scharakteryzowani pod względem czasu wystąpienia u nich objawów choroby do randomizacji. Średnia we wszystkich badaniach wynosi około 8 lat.

U wszystkich osób włączonych do badania średnia liczba rzutów w poprzednim oraz w 2 poprzednich latach jest porównywalna.

Pacjenci zostali ocenieni pod względem niepełnosprawności na podstawie skali EDSS. Mediana dla wszystkich grup chorych w obu badaniach jest taka sama

i wynosi 2 z zakresem od 0 do 5,5. W grupie IFN beta-1a 30 $\mu$ g (*TRANSFORMS 2010*) obserwowano najmniejszą średnią niepełnosprawność wg EDSS (2,1), natomiast największa wystąpiła w grupie placebo (2,5) (*FREEDOMS 2010*). W badaniu *Saida 2012* nie podano informacji na ten temat.

We wszystkich badaniach chorzy zostali scharakteryzowani pod względem parametrów ocenianych obrazowaniem metodą rezonansu magnetycznego.

Szczegółowe dane znajdująca zostały przedstawione w tabeli poniżej.



**Tabela 36.**  
**Charakterystyka chorych włączonych do badań**

Parametr		<i>Saida 2012</i>		<i>FREEDOMS 2010</i>		<i>TRANSFORMS 2010</i>	
		Fingolimod	Placebo	Fingolimod	Placebo	Fingolimod	IFN beta-1a 30 µg
Liczba chorych		57	57	425	418	431	435
Liczba kobiet (%)		40 (70,2)	39 (68,4)	296 (69,6)	298 (71,3)	282 (65,4)	295 (67,8)
Średnia wieku (SD)		35,0 (9,0)	35,0 (8,9)	36,6 (8,8)	37,2 (8,6)	36,7 (8,8)	36,0 (8,3)
Mediana wieku (zakres)		b/d	b/d	36 (18-55)	37 (18-55)	37 (18-55)	36 (18-55)
Liczba chorych rasy białej (%)		b/d	b/d	b/d	b/d	404 (93,7)	408 (93,8)
Liczba chorych z postacią SM:	RRMS; N (%)	54 (94,7)	57 (100,0)	425 (100,0)	418 (100,0)	431 (100,0)	435 (100,0)
	SPMS; N (%)	5 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Czas od pojawienia się objawów do randomizacji (lata)	średnia (SD)	8,2 (6,8)	8,2 (7,3)	8,0 (6,6)	8,1 (6,4)	7,5 (6,2)	7,4 (6,3)
	mediana (zakres)	b/d	b/d	6,6 (0-35)	7 (0-32)	6 (0-34)	6 (0-40)
Liczba rzutów	w poprzednim roku	średnia (SD)	b/d	b/d	1,5 (0,8)	1,4 (0,7)	1,5 (1,2)
		mediana (zakres)	b/d	b/d	1 (0-5)	1 (0-6)	1 (0-20)
	w poprzednich 2 latach	średnia (SD)	2,2 (1,4)	2,8 (3,0)	2,1 (1,1)	2,2 (1,2)	2,3 (2,2)
		mediana (zakres)	b/d	b/d	2 (1; 11)	2 (1; 10)	2 (1; 40)
Wynik niepełnosprawności w skali EDSS (0-10)	średnia (SD)	2,3 (1,9)	2,1 (1,7)	2,3 (1,3)	2,5 (1,3)	2,24 (1,33)	2,19 (1,26)
	mediana (zakres)	b/d	b/d	2 (0; 5,5)	2 (0; 5,5)	2 (0; 5,5)	2 (; -5,5)
Brak wcześniejszego leczenia modyfikującego przebieg choroby; n (%)		b/d	b/d	244 (57,4)	249 (59,6)	b/d	b/d
Poprzednie terapie, n (%)		b/d	b/d	b/d	b/d	238 (55,2)	245 (56,3)

Parametr	Saida 2012		FREEDOMS 2010		TRANSFORMS 2010		
	Fingolimod	Placebo	Fingolimod	Placebo	Fingolimod	IFN beta-1a 30 µg	
Poprzednie terapie IFN beta, n (%)	b/d	b/d	b/d	b/d	219 (50,8)	207 (47,6)	
Poprzednie terapie octanem glatirameru, n (%)	b/d	b/d	b/d	b/d	57 (13,2)	67 (15,4)	
Poprzednie terapie natalizumabem, n (%)	b/d	b/d	b/d	b/d	4 (0,9)	1 (0,2)	
Liczba chorych z wyłącznymi objawami optyczno-rzudzeniowymi; n(%)	11 (19,3)	10 (17,5)	b/d	b/d	b/d	b/d	
<b>Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI)</b>							
Odsetek osób, u których wystąpił brak ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>1</sub> zależnych, n (%)	33 (57,9)	33 (57,9)	263 (62,0)	262 (63,0)	288/427 (67,4)	268/425 (63,1)	
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>1</sub> zależnych	średnia (SD)	1,2 (2,1)	1,6 (3,1)	1,6 (5,6)	1,3 (2,9)	0,98 (2,81)	1,06 (2,80)
	mediana (zakres)	b/d	b/d	0 (0 84)	0 (0 26)	0 (0 29)	0 (0 36)
Objętość ognisk demielinizacyjnych w obrazach T <sub>2</sub> zależnych mm <sup>3</sup>	średnia (SD)	b/d	b/d	6 128 (7 623)	6 162 (7 085)	5 170 (6 642)	4 924 (5 711)
	mediana (zakres)	b/d	b/d	3 303 (0-47 148)	3 416 (0-37 148)	2 382 (0-46 280)	2 901 (0-38 712)
Objętość hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu na obrazach T <sub>1</sub> zależnych mm <sup>3</sup>	średnia (SD)	b/d	b/d	1 898 (2854)	1 962 (3131)	b/d	b/d
	mediana (zakres)	b/d	b/d	814 (0-22,378)	811 (0–20,956)	b/d	b/d
Znormalizowana objętość mózgu, ml	średnia (SD)	b/d	b/d	1 521 (83)	1 512 (85)	1 524,1 (83,9)	1 526 (77,9)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Saida 2012, FREEDOMS 2010 i TRANSFORMS 2010

## 5.4. Interwencja

We włączonych badaniach skuteczność fingolimodu została przedstawiona na podstawie badania dawki 0,5 mg na dobę stosowanej doustnie. W badaniach *Saida 2012* oraz *FREEDOMS 2010* interwencję kontrolną stanowiło placebo, natomiast w badaniu *TRANSFORMS 2010* interferon beta-1a w dawce 30 µg/tydzień domięśniowo. Należy ponadto zwrócić uwagę, że w badaniu *TRANSFORMS 2010* zastosowano maskowanie interwencji (obu grupom podawano oprócz ocenianej interwencji placebo w formie takiej samej, jak interwencja przyjmowana przez grupę przeciwną).

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**  
**Interwencje stosowane w badaniach włączonych do analizy**

Badanie	Interwencja badana	Interwencja kontrolna
<i>Saida 2012</i>	fingolimod 0,5 mg/dobę, p.o.	placebo, raz na dobę, p.o.
<i>FREEDOMS 2010</i>	fingolimod 0,5 mg/dobę, p.o.	placebo, raz na dobę, p.o.
<i>TRANSFORMS 2010</i>	fingolimod 0,5 mg/dobę, p.o.	interferon beta–1a i.m. 30 µg / tydz.

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010* i *TRANSFORMS 2010*

## 5.5. Punkty końcowe

Głównie ocenianym punktem końcowym w badaniach *FREEDOMS 2010* i *TRANSFORMS 2010* była roczna częstość rzutów (ARR, ang. *annualized relapse rate*). W badaniu *FREEDOMS 2010* wyniki dla tego punktu końcowego przedstawione zostały po 24 miesiącach, natomiast w badaniu *TRANSFORMS 2010* chorych oceniono po 12 miesiącach, a następnie po zmianie interwencji przyjmowanej w grupie kontrolnej po kolejnych 12 miesiącach.

Wspólnymi punktami końcowymi dla wszystkich włączonych badań były:

- odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu;
- odsetek chorych, u których wystąpił zgon z jakiegokolwiek przyczyny;

- odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem;
- odsetek chorych bez nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
- średnia liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych;
- średnia zmiana wyniku w skali EDSS w stosunku do wartości początkowych;
- odsetek chorych utraconych z badania (lub ukończyli badanie lecz przedwcześnie zaprzestali leczenia) z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego;
- profil bezpieczeństwa.

Wszystkie powyższe punkty końcowe oceniane były po 6 i 12 miesiącach w badaniu *Saida 2012*, po 24 miesiącach w badaniu *FREEDOMS 2010*, natomiast w badaniu *TRANSFORMS 2010* po 12 i po 24 miesiącach.

Punkty końcowe takie jak:

- średnia zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w stosunku do wartości początkowych (%);
- średnia zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych w stosunku do wartości początkowych (%);
- średnia zmiana objętości mózgu w stosunku do wartości początkowych (%);
- odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności (wzrost o 1 pkt. w skali EDSS lub 0,5 pkt. jeśli wartość wyjściowa wynosiła 5,5 pkt.)
- średnia zmiana wyniku w skali MSFC (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite* – złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym) w stosunku do wartości początkowych;
- odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania (lub ukończyli badanie lecz przedwcześnie zaprzestali leczenia) z powodu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;

były oceniane w badaniach *FREEDOMS 2010* (w okresie 24 miesięcy) oraz *TRANSFORMS 2010* (w okresie 12 i 24 miesięcy).

Ponadto w badaniu *TRANSFORMS 2010* podano odsetek chorych z potwierdzonym rzutem (w kategoriach 0, 1, 2 lub 3 i więcej rzutów), średnią zmianę objętości ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem ( $\text{mm}^3$ ), odsetek chorych z aktywną postacią choroby oraz odsetek chorych utraconych z badania z powodu działań niepożądanych w okresie 12 i 24 miesięcy.

Badanie *FREEDOMS 2010* obejmowało ponadto ocenę średniej zmiany objętości mózgu między 12 a 24 miesiącem obserwacji w stosunku do wartości początkowych (%) oraz średniej zmiany objętości mózgu w stosunku do wartości początkowych.

Odsetek chorych bez nowych ognisk zapalnych stwierdzanych za pomocą MRI był oceniany jedynie w badaniu *Saida 2012*.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy. Definicja poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona tylko, jeżeli podano ją w badaniu.

**Tabela 38.**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy oraz i ich definicje**

<b>Punkt końcowy/definicja</b>	<b>Saida 2012</b>	<b>FREEDOMS 2010</b>	<b>TRANSFORMS 2010</b>
<b>Średnia roczna częstość rzutów (ARR), (liczba potwierdzonych rzutów w czasie 12 miesięcy)</b>	oceniano w okresie 6 miesięcy	oceniano w okresie 0-24 miesięcy i 24-48 miesięcy	oceniano po 12 miesiącach
<b>Odsetek chorych, u których wystąpił zgon z jakiegokolwiek przyczyny</b>	oceniano w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy	oceniano w okresie 24 miesięcy	oceniano w okresie 12 miesięcy
<b>Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu</b>	oceniano w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy	oceniano w okresie 0-24 miesięcy i 24-48 miesięcy	oceniano w okresie 0-12 miesięcy, 13-24 miesięcy i 0-24 miesięcy
<b>Odsetek chorych z potwierdzonym rzutem</b>	n/d	n/d	oceniano w okresie 12 miesięcy
<b>Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem</b>	oceniano w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy	oceniano w okresie 6, 12 i 24 miesięcy	oceniano w okresie 0-12 miesięcy, 13-24 miesięcy i 0-24 miesięcy
<b>Odsetek chorych bez nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych</b>	oceniano w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy	oceniano w okresie 24 miesięcy	oceniano w okresie 0-12 miesięcy, 13-24 miesięcy i 0-24 miesięcy
<b>Odsetek chorych bez nowych ognisk zapalnych stwierdzanych za pomocą MRI</b>	oceniano w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy	n/d	n/d
<b>Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem</b>	oceniano w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy	oceniano w okresie 24 miesięcy	oceniano w okresie 12 miesięcy
<b>Średnia liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych</b>	oceniano w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy	oceniano w okresie 24 miesięcy	oceniano w okresie 0-12 miesięcy i 13-24 miesięcy
<b>Średnia zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w stosunku do wartości początkowych (%)</b>	n/d	oceniano w okresie 24 miesięcy	oceniano w okresie 0-12 miesięcy i 13-24 miesięcy

Punkt końcowy/definicja	<i>Saida 2012</i>	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>TRANSFORMS 2010</i>
Średnia zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych w stosunku do wartości początkowych (%)	n/d	oceniano w okresie 24 miesięcy	oceniano w okresie 0-12 miesięcy, 13-24 miesięcy i 0-24 miesięcy
Średnia zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem (mm <sup>3</sup> )	n/d	n/d	oceniano po 12 miesiącach
Średnia zmiana objętości mózgu w stosunku do wartości początkowych (%)	n/d	oceniano po 6, 12 i 24 miesiącach	oceniano w okresie 0-12 miesięcy i 13-24 miesięcy
Średnia zmiana objętości mózgu między 12 a 24 miesiącem obserwacji w stosunku do wartości początkowych (%)	n/d	oceniano po 12 i 24 miesiącach	n/d
Średnia zmiana objętości mózgu w stosunku do wartości początkowych	n/d	oceniano w okresie 24 miesięcy	n/d
Odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności (wzrost o 1 pkt. w skali EDSS lub 0,5 pkt. jeśli wartość wyjściowa wynosiła 5,5 pkt.)	n/d	oceniano w okresie 0-24 miesięcy i 24-48 miesięcy	oceniano w okresie 12 miesięcy
Średnia zmiana wyniku w skali EDSS w stosunku do wartości początkowych	n/d	oceniano w okresie 24 miesięcy	oceniano w okresie 0-12 miesięcy i 0-24 miesięcy
Średnia zmiana wyniku w skali MSFC* w stosunku do wartości początkowych	n/d	oceniano w okresie 24 miesięcy	oceniano w okresie 0-12 miesięcy i 0-24 miesięcy
Odsetek chorych ze statusem „brak choroby”	n/d	n/d	oceniano w okresie 12 miesięcy
Odsetek chorych z aktywną postacią choroby	n/d	n/d	oceniano w okresie 24 miesięcy
Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu działań niepożądanych	n/d	n/d	oceniano w okresie 12 miesięcy

Punkt końcowy/definicja	<i>Saida 2012</i>	<i>FREEDOMS 2010</i>	<i>TRANSFORMS 2010</i>
Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych	n/d	oceniano w okresie 24 miesięcy	oceniano w okresie 12 miesięcy
Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego	n/d	oceniano w okresie 24 miesięcy	oceniano w okresie 12 miesięcy
Profil bezpieczeństwa	oceniano w okresie 0-6 miesięcy, 7-12 miesięcy i 0-12 miesięcy.	oceniano w okresie 24 miesięcy	oceniano w okresie 24 miesięcy

\* ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite* – złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozsianym

Źródło: opracowanie własne

## 6. Skuteczność kliniczna

W związku z brakiem badań umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania fingolimodu z octanem glatirameru oraz natalizumabem, jak również brakiem homogenicznych badań mogących posłużyć do celów przeprowadzenia porównania pośredniego fingolimodu z tymi komparatorami przez wspólną referencję, podjęto decyzję o dokonaniu oceny skuteczności klinicznej fingolimodu w oparciu o badania randomizowane *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010* oraz *TRANSFORMS 2010*.

W kolejnych podrozdziałach zostaną zatem przedstawione wyniki oceny skuteczności klinicznej fingolimodu względem:

- 1) placebo w 6 miesiącach obserwacji (*Saida 2012*) oraz 24 miesiącach obserwacji (*FREEDOMS 2010*);
- 2) interferonu beta-1a i.m. w 12 miesiącach obserwacji (*TRANSFORMS 2010*).

Dodatkowo, jako uzupełnienie danych, w osobnym podrozdziale zaprezentowane zostaną dane dotyczące uczestników badania *Saida 2012*, którzy kontynuowali leczenie fingolimodem w dawce 0,5 mg przez kolejnych 6 miesięcy oraz dane dla chorych z badania *FREEDOMS 2010*, którzy kontynuowali leczenie fingolimodem w dawce 0,5 mg przez kolejnych 12 miesięcy.



## 6.1. Porównanie skuteczności stosowania fingolimodu względem placebo

Skuteczność fingolimodu względem placebo oceniano w badaniu *Saida 2012* [16, 18] oraz *FREEDOMS 2010* [20, 21, 22, 23, 26, 34].

Wyniki przedstawiono w podziale na 5 kategorii: częstość rzutów, zmiany w obrazie MRI, progresja choroby i zmiany w skalach nasilenia niepełnosprawności, utrata chorych z badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego oraz zgony.

W badaniach poddano analizie następujące punkty końcowe:

### Częstość rzutów

- średnia roczna częstość rzutów (ARR; *ang. annualized relapse rate*), w okresie:
  - 6 miesięcy leczenia (*Saida 2012*):
  - 24 miesięcy leczenia (*FREEDOMS 2010*):
    - wynik dla całej grupy;
    - wynik dla podgrupy chorych wcześniej nieleczonych;
    - wynik dla podgrupy chorych wcześniej leczonych;
    - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania;
    - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
    - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie;

- wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie;
- odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu choroby:
    - w okresie 6 miesięcy (*Saida 2012*);
    - w okresie 24 miesięcy (*FREEDOMS 2010*).

### Zmiany w obrazie MRI

- odsetek chorych bez nowych ognisk zapalnych stwierdzanych za pomocą MRI w okresie 6 miesięcy (*Saida 2012*);
- odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem
  - w okresie 3 i 6 miesięcy (*Saida 2012*)
  - w okresie 6 miesięcy (*Saida 2012, FREEDOMS 2010*)
  - w okresie 12 miesięcy (*FREEDOMS 2010*);
  - w okresie 24 miesięcy (*FREEDOMS 2010*);
- średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem:
  - w okresie 6 miesięcy (*Saida 2012*);
  - w okresie 24 miesięcy (*FREEDOMS 2010*);
    - wynik dla całej grupy;
    - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk

- demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania;
- wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie;
- odsetek chorych bez nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych:
    - w okresie 6 miesięcy (*Saida 2012*);
    - w okresie 24 miesięcy (*FREEDOMS 2010*);
  - średnia liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych:
    - w okresie 6 miesięcy (*Saida 2012*);
    - w okresie 24 miesięcy (*FREEDOMS 2010*);
      - wynik dla całej grupy;
      - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk

demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania;

- wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie;
- średnia zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych po 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (%) (*FREEDOMS 2010*);
  - średnia zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych po 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (%) (*FREEDOMS 2010*);
  - średnia zmiana objętości mózgu po 6 i 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowych oraz między 12 a 24 miesiącem (%) (*FREEDOMS 2010*);
  - średnia zmiana objętości mózgu po 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (%) (*FREEDOMS 2010*);
    - wynik dla całej grupy;
    - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk

demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;

- wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
- wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie;
- wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
- wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
- wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie.

### **Progresja choroby i zmiany w skalach nasilenia niepełnosprawności**

- odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach (*FREEDOMS 2010*);
  - wynik dla całej grupy;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej, z wyjątkiem

- chorych, którzy mieli co najmniej 2 rzuty w roku poprzednim i co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem;
- wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie;
- odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 6 miesiącach (*FREEDOMS 2010*);
  - średnia zmiana wyniku w skali EDSS:
    - po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (*Saida 2012*);
    - po 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (*FREEDOMS 2010*);
  - średnia zmiana wyniku w skali MSFC po 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (*FREEDOMS 2010*).

### **Utrata chorych z badania**

- odsetek chorych utraconych z badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego:
  - w okresie 6 miesięcy (*Saida 2012*)
  - w okresie 24 miesięcy (*FREEDOMS 2010*).

### **Zgony**

- odsetek chorych, u których wystąpił zgon
  - w okresie 6 miesięcy (*Saida 2012*);

- o w okresie 24 miesięcy (*FREEDOMS 2010*).

### **6.1.1. Częstość rzutów**

#### **6.1.1.1. Roczna częstość rzutów**

Ocena rocznej częstości rzutów stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy poddany analizie w badaniu *FREEDOMS 2010*. W badaniu *Saida 2012* podano natomiast, że jest to punkt końcowy „dodatkowy”, prawdopodobnie z powodu krótkiego czasu trwania badania.

Wskaźnik rocznej częstości rzutów (ARR) definiowano jako liczbę potwierdzonych rzutów choroby w czasie roku. Wystąpienie rzutu było weryfikowane przez neurologa w czasie 7 dni od pojawienia się nowych objawów. Wystąpienie rzutu potwierdzone było wzrostem o co najmniej 0,5 punktu w skali EDSS oraz o 1 punkt w dwóch stanach funkcjonalnych w skali EDSS lub o 2 punkty w 1 stanie funkcjonalnym w skali EDSS (z wyłączeniem punktów dotyczących systemów funkcjonalnych związanych z pęcherzem moczowym i jelitami oraz mózgiem).

W badaniu *Saida 2012* wykazano statystycznie istotną różnicę w ARR pomiędzy grupą fingolimodu i grupą placebo. Iloraz średnich wyniósł 0,51, co oznacza, że średnia roczna częstość rzutów choroby w grupie fingolimodu stanowił 51% tej częstości w grupie placebo. Wynik ten jednak może mieć obniżoną wiarygodność ze względu na sześciomiesięczny okres trwania badania.

W badaniu *FREEDOMS 2010* dla ARR przedstawiono wynik zarówno dla całej grupy chorych biorących w nim udział, jak również w podziale na podgrupy chorych, wyróżnione ze względu na wcześniejsze leczenie oraz przebieg choroby.

Ilorazy średnich ARR wskazują na statystycznie istotną przewagę fingolimodu, zarówno dla całej grupy chorych objętych badaniem (iloraz średnich równy 0,46), jak i dla podgrupy chorych wcześniej nieleczonych (iloraz średnich równy 0,36) oraz wcześniej leczonych (iloraz średnich równy 0,54).

Wyniki dotyczące podgrup chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie oraz przebieg choroby także świadczą o statystycznie istotnej różnicy pomiędzy fingolimodem i placebo. Ilorazy średnich wynosiły odpowiednio:

- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania: 0,489 (95% CI: 0,306; 0,782);
- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: 0,381 (95% CI: 0,235; 0,616);
- dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie: 0,499 (95% CI: 0,322; 0,775);
- dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania: 0,379 (95% CI: 0,212; 0,677);
- dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: 0,287 (95% CI: 0,158; 0,524);
- dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie: 0,400 (95% CI: 0,231; 0,692).

Ilorazy średnich należy interpretować jako odsetek wartości średniej rocznej częstości rzutów choroby w grupie placebo, jaki stanowi wartość tego parametru dla grupy fingolimodu. W przypadku wszystkich podgrup średnie wartości ARR u chorych leczonych fingolimodem stanowiły nie więcej niż 54% (dla podgrupy osób wcześniej leczonych) wartości ARR u chorych otrzymujących placebo, przy czym największa różnica pomiędzy grupami (najniższy iloraz) obserwowano w podgrupie chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których



stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej (29%).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 39.**

**Średnia roczna częstość rzutów (ARR) w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		Iloraz średnich (95% CI)	IS
	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0,50 (0,29; 0,87)	57	0,99 (0,67; 1,45)	57	0,51 (b/d)	TAK p=0,047

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

**Tabela 40.**

**Średnia roczna częstość rzutów (ARR) w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		Iloraz średnich (95% CI)	IS
	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>Wynik ogółem</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0,18 (0,15; 0,22)	425	0,40 (0,34; 0,47)	418	0,46 (b/d)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych wcześniej nieleczonych</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0,17 (0,13; 0,21)	244	0,46 (0,38; 0,54)	249	0,36 (0,27; 0,49)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych wcześniej leczonych</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0,28 (0,22; 0,36)	181	0,53 (0,43; 0,65)	169	0,54 (0,39; 0,74)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0,263 (0,184; 0,377)	84	0,538 (0,398; 0,728)	80	0,489 (0,306; 0,782)	TAK p=0,003
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0,216 (0,149; 0,315)	90	0,569 (0,420; 0,770)	79	0,381 (0,235; 0,616)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak</b>						

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		Iloraz średnich (95% CI)	IS
	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	0,260 (0,185; 0,365)	96	0,521 (0,393; 0,690)	95	0,499 (0,322; 0,775)	TAK p=0,002
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	0,239 (0,152; 0,376)	57	0,631 (0,439; 0,907)	52	0,379 (0,212; 0,677)	TAK p=0,001
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	0,189 (0,117; 0,307)	60	0,659 (0,461; 0,942)	54	0,287 (0,158; 0,524)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	0,235 (0,153; 0,361)	64	0,588 (0,418; 0,828)	62	0,400 (0,231; 0,692)	TAK p=0,001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 6.1.1.2. Brak potwierdzonego rzutu choroby

Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu choroby w okresie 6 miesięcy (badanie *Saida 2012*) trwania badania nie różnił się znacząco pomiędzy grupą badaną i kontrolną (OR=2,03; 95% CI: 0,88; 4,68). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Ocena szansy braku potwierdzonego rzutu choroby w okresie 24 miesięcy (badanie *FREEDOMS 2010*) wykazała natomiast statystycznie istotną przewagę fingolimodu względem placebo. Iloraz szans wyniósł 1,59 (95% CI: 1,07; 2,38), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 1,59 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,05 (95% CI: 0,01; 0,10) obliczono parametr NNT, który wyniósł 20 (95% CI: 10; 100), co oznacza, że podanie 20 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast placebo, spowoduje uniknięcie wystąpienia 1 dodatkowego przypadku potwierdzonego rzutu choroby w okresie 24 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**
**Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	45 (78,9)	57	37 (64,9)	57	2,03 (0,88; 4,68)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NIE p=0,10
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	70 (16,5)	425	46 (11,0)	418	1,59 (1,07; 2,38)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)	TAK p=0,02

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

W badaniu *Saida 2012* podano także, że ryzyko rzutu choroby w grupie fingolimodu 0,5 mg zostało zredukowane w stosunku do grupy placebo o 45%. Hazard względny wyniósł 0,55 (95% CI: 0,27; 1,15). Wynik nie jest statystycznie istotny.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 42.**
**Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC (oszacowane metodą Kaplan-Meier)**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		HR (95% CI)	IS
	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	77,1 (65,6; 88,5)	57	62,8 (49,7; 75,9)	57	0,55 (0,27; 1,15)	NIE p=0,114

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

## 6.1.2. Zmiany w obrazie MRI

### 6.1.2.1. Brak nowych ognisk zapalnych stwierdzanych za pomocą MRI

Odsetek chorych bez nowych ognisk zapalnych stwierdzanych za pomocą MRI (definiowanych jako potwierdzone gadolinem lub nowe/nowopowiększone ogniska demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych) w badaniu *Saida 2012* był znacząco wyższy w grupie fingolimodu. Iloraz szans wyniósł 3,75 (95% CI: 1,60; 8,82), co oznacza, że szansa odnotowania braku takich ognisk w grupie leczonej fingolimodem

---

jest 3,75 razy większa niż w grupie placebo. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD (RD=0,32; 95% CI: 0,13; 0,51) obliczono parametr NNT, który wyniósł 4 (95% CI: 2; 8). Oznacza to, że podanie 4 chorym fingolimodu zamiast placebo spowoduje uniknięcie jednego dodatkowego przypadku ogniska zapalnego stwierdzanego za pomocą MRI w okresie 6 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 43.**
**Odsetek chorych bez nowych ognisk zapalnych stwierdzanych za pomocą MRI w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b><i>Saida 2012</i></b> <b>(6 m-cy)</b>	29 (65,9)	44	17 (34,0)	50	3,75 (1,60; 8,82)	0,32 (0,13; 0,51)	4 (2; 8)	TAK p=0,002

*Źródło:* opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 6.1.2.2. Brak ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem

W badaniu *Saida 2012* oceniano liczbę chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem po 3 i 6 miesiącach trwania badania. Iloraz szans wyniósł 3,44 (95% CI: 1,52; 7,82), co oznacza, że szansa odnotowania braku ognisk demielinizacyjnych w grupie chorych leczonych fingolimodem jest 3,44 razy większa niż w grupie placebo. Wynik jest statystycznie istotny na korzyść fingolimodu. Na podstawie parametru RD (RD=0,30; 95% CI: 0,11; 0,48) obliczono NNT, które wyniosło 4 (95% CI: 3; 10). Oznacza to, że podanie 4 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast placebo spowoduje uniknięcie 1 dodatkowego przypadku wystąpienia ogniska demielinizacyjnego w okresie 3 i 6 miesięcy.

Podobnie w przypadku odestka chorych, u których nie stwierdzano ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem po 6 miesiącach trwania badania stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami (na korzyść fingolimodu). Iloraz szans wyniósł 4,71 (95% CI: 1,69; 13,14), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie fingolimodu jest 4,71 razy większa niż w grupie placebo. Na podstawie parametru RD (RD=0,29; 95% CI: 0,12; 0,46) obliczono NNT, które wyniosło 4 (95% CI: 3; 9). Oznacza to, że podanie 4 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast placebo spowoduje uniknięcie 1 dodatkowego przypadku wystąpienia ogniska demielinizacyjnego w okresie 6 miesięcy.

Odsetek osób, u których stwierdzono brak ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem oceniano także w badaniu *FREEDOMS 2010*. Statystycznie istotną różnicę na korzyść fingolimodu wykazano dla 6 miesięcy obserwacji. Iloraz szans

wyniósł 5,26 (95% CI: 3,64; 7,61), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej fingolimodem jest 5,26 razy większa niż w grupie placebo. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD (RD=0,27; 95% CI: 0,22; 0,33) obliczono parametr NNT, który wyniósł 4 (95% CI: 3; 5). Oznacza to, że podanie 4 chorym fingolimodu zamiast placebo spowoduje uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego przypadku ogniska demielinizacyjnego oznaczonego za pomocą gadolinu w okresie 6 miesięcy.

Statystycznie istotną różnicę na korzyść fingolimodu wykazano również po 12 miesiącach obserwacji. Parametr OR wyniósł 4,15 (95% CI: 2,91; 5,93), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej fingolimodem jest 4,15 razy większa niż w grupie placebo. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD (RD=0,24; 95% CI: 0,18; 0,29) obliczono parametr NNT, który wyniósł 5 (95% CI: 4; 6). Oznacza to, że podanie 5 chorym fingolimodu zamiast placebo spowoduje uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego przypadku ogniska demielinizacyjnego oznaczonego za pomocą gadolinu w okresie 12 miesięcy.

Analogicznie, po 24 miesiącach obserwacji wykazano znamienne statystycznie przewagę fingolimodu względem placebo. Iloraz szans wyniósł 4,68 (95% CI: 3,12; 7,01), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej fingolimodem jest 4,68 razy większa niż w grupie placebo. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD (RD=0,25; 95% CI: 0,19; 0,31) obliczono parametr NNT, który wyniósł 4 (95% CI: 4; 6). Oznacza to, że podanie 4 chorym fingolimodu zamiast placebo spowoduje uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego przypadku ogniska demielinizacyjnego oznaczonego za pomocą gadolinu w okresie 24 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 44.**

**Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w okresie 3 i 6, 6, 12 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Saida 2012 (3 i 6 m-cy)</b>	35 (70,0)	50	21 (40,4)	52	3,44 (1,52; 7,82)	0,30 (0,11; 0,48)	4 (3; 10)	TAK p=0,003
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	39 (86,7)	45	29 (58,0)	50	4,71 (1,69; 13,14)	0,29 (0,12; 0,46)	4 (3; 9)	TAK p=0,003
<b>FREEDOMS 2010 (6 m-cy)</b>	381 (89,6)	425*	260 (62,2)	418*	5,26 (3,64; 7,61)	0,27 (0,22; 0,33)	4 (3; 5)	TAK p<0,00001
<b>FREEDOMS 2010 (12 m-cy)</b>	375 (88,2)	425*	269 (64,4)	418*	4,15 (2,91; 5,93)	0,24 (0,18; 0,29)	5 (4; 6)	TAK p<0,00001
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	331 (89,7)	369	216 (65,0)	332	4,68 (3,12; 7,01)	0,25 (0,19; 0,31)	4 (4; 6)	TAK p<0,00001

\* autorzy badania nie wskazali liczb chorych, których poddano ocenie, przyjęto liczebności dla całych grup

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

### 6.1.2.3. Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem

Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem, oceniana po 6 miesiącach trwania badania *Saida 2012* w grupie fingolimodu była niższa niż w grupie placebo. Różnica średnich wynosiła -1,30 (95% CI: -1,92; -0,68). Wynik jest statystycznie istotny na korzyść fingolimodu.

Analiza wyników badania *FREEDOMS 2010* również wykazała, że w grupie poddanej terapii placebo średnia ich liczba jest istotnie statystycznie wyższa niż w grupie chorych leczonych fingolimodem. Parametr MD wyniósł -0,90 (95% CI: -1,17; -0,63).

Wyniki podane w podziale na podgrupy chorych także świadczą o istotnej statystycznie przewadze fingolimodu nad placebo w aspekcie średniej liczby ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem. Iloraz średnich wynosił odpowiednio:

- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania: 0,195 (95% CI: 0,073; 0,518);

- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: 0,147 (95% CI: 0,053; 0,413);
- dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie: 0,197 (95% CI: 0,078; 0,499);
- dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania: 0,238 (95% CI: 0,070; 0,809);
- dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: 0,174 (95% CI: 0,047; 0,647);
- dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie: 0,242 (95% CI: 0,076; 0,773).

Ilorazy średnich należy interpretować jako odsetek wartości średniej liczby ognisk oznaczanych gadolinem w grupie placebo, jaką stanowi wartość tego parametru dla grupy fingolimodu, zatem im niższy jest ten odsetek, tym większa jest przewaga fingolimodu nad placebo. Średnie wartości u chorych leczonych fingolimodem stanowiły od 15% (dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej) do 24% (dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.



**Tabela 45.**

Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0,1 (0,3)	44	1,4 (2,2)	50	-1,30 (-1,92; -0,68)	TAK p<0,0001
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0,2 (0,8)	369	1,1 (2,4)	332	-0,90 (-1,17; -0,63)	TAK p<0,00001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

**Tabela 46.**

Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010* – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs PLC

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		Iloraz średnich (95% CI)	IS
	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0,250 (0,121; 0,517)	72	1,283 (0,667; 2,468)	60	0,195 (0,073; 0,518)	TAK p=0,001
Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0,169 (0,078; 0,364)	77	1,145 (0,576; 2,278)	55	0,147 (0,053; 0,413)	TAK p<0,001
Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0,222 (0,110; 0,448)	81	1,129 (0,613; 2,077)	70	0,197 (0,078; 0,499)	TAK p<0,001
Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0,271 (0,113; 0,652)*	48	1,139 (0,485; 2,674)*	36	0,238 (0,070; 0,809)	TAK p=0,022
Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej						

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		Iloraz średnich (95% CI)	IS
	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	0,154 (0,059; 0,401)	52	0,882 (0,361; 2,157)	34	0,174 (0,047; 0,647)	TAK p=0,009
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	0,236 (0,102; 0,549)	55	0,976 (0,439; 2,170)	42	0,242 (0,076; 0,773)	TAK p=0,017

\* w abstrakcie konferencyjnym (*Radue 2012*) podano inne wartości: zamiast 0,271 w grupie fingolimodu podano wartość 0,11; a dla placebo zamiast 1,139 podano wartość 0,65

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

#### 6.1.2.4. Brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych

W badaniu *Saida 2012* szansa wystąpienia nowego lub nowopowiększonego ogniska demielinizacyjnego w grupie leczonej fingolimodem była 3,24 razy większa niż w grupie kontrolnej otrzymującej placebo (OR=3,24; 95% CI: 1,42; 7,41). Wynik świadczy o istotnej statystycznie przewadze fingolimodu. Obliczone NNT, na podstawie parametru RD (RD=0,30; 95% CI: 0,11; 0,48), wyniosło 4 (95% CI: 3; 10). Oznacza to, że podanie 4 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast placebo, spowoduje uniknięcie 1 dodatkowego przypadku wystąpienia nowego lub nowopowiększonego ogniska demielinizacyjnego w okresie 6 miesięcy.

Przewagę fingolimodu względem placebo wykazano również na podstawie wyników badania *FREEDOMS 2010*. Parametr OR jest równy 3,79 (95% CI: 2,72; 5,27), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych fingolimodem jest 3,79 razy większa niż w grupie placebo. Na podstawie parametru RD (RD=0,29; 95% CI: 0,10; 0,48) obliczono parametr NNT, który wyniósł 4 (95% CI: 3; 10). Oznacza to, że podanie 4 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast placebo, spowoduje uniknięcie wystąpienia 1 dodatkowego przypadku nowego lub nowopowiększonego ogniska demielinizacyjnego w okresie 24 miesięcy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

#### Tabela 47.

#### Odsetek chorych bez nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych

**w obrazach T2-zależnych w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b><i>Saida 2012</i></b> <b>(6 m-cy)</b>	31 (64,6)	48	18 (36,0)	50	3,24 (1,42; 7,41)	0,29 (0,10; 0,48)	4 (3; 10)	TAK p=0,005
<b><i>FREEDOMS 2010</i></b> <b>(24 m-ce)</b>	187 (50,5)	370	72 (21,2)	339	3,79 (2,72; 5,27)	0,29 (0,23; 0,36)	4 (3; 5)	TAK p<0,00001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

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

W przypadku nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych ocenianych po 6 miesiącach (badanie *Saida 2012*) obserwacji różnica średnich była w grupie fingolimodu o 5,00 (95% CI: 1,93; 8,07) niższa niż w grupie placebo. Różnica jest statystycznie istotna na korzyść interwencji badanej.

W badaniu *FREEDOMS 2010*, po 24 miesiącach jego trwania również wykazano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść fingolimodu. Różnica średnich wyniosła -7,30 (95% CI: -8,89; -5,71).

Wyniki podane w podziale na podgrupy chorych także świadczą o istotnej statystycznie przewadze fingolimodu nad placebo w aspekcie średniej liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych. Iloraz średnich wynosił odpowiednio:

- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania: 0,244 (95% CI: 0,137; 0,434);

- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: 0,233 (95% CI: 0,130; 0,419);
- dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie: 0,249 (95% CI: 0,145; 0,427);
- dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania: 0,201 (95% CI: 0,097; 0,416);
- dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: 0,183 (95% CI: 0,088; 0,381);
- dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie: 0,209 (95% CI: 0,106; 0,411).

Ilorazy średnich należy interpretować jako odsetek wartości średniej liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk w obrazach T2-zależnych w grupie placebo, jaką stanowi wartość tego parametru dla grupy fingolimodu, zatem im niższy jest ten odsetek, tym większa jest przewaga fingolimodu nad placebo. Średnie wartości u chorych leczonych fingolimodem stanowiły od 18% (dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej) do 25% (dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 48.**

Średnia liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	1,1 (2,4)	48	6,1 (10,8)	50	-5,00 (-8,07; -1,93)	TAK p=0,001
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	2,5 (7,2)	370	9,8 (13,2)	339	-7,30 (-8,89; -5,71)	TAK p<0,00001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

**Tabela 49.**

Średnia liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010* – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs PLC

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		Iloraz średnich (95% CI)	IS
	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	3,028 (2,035; 4,505)	72	12,417 (8,186; 18,834)	60	0,244 (0,137; 0,434)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	2,597 (1,762; 3,829)	77	11,127 (7,193; 17,214)	55	0,233 (0,130; 0,419)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	2,728 (1,871; 3,979)	81	10,971 (7,451; 16,155)	70	0,249 (0,145; 0,427)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	2,750 (1,686; 4,486)	48	13,667 (7,989; 23,379)	36	0,201 (0,097; 0,416)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						

<b>FREEDOMS 2010</b> (24 m-ce)	2,212 (1,373; 3,563)	52	12,059 (6,934; 20,971)	34	0,183 (0,088; 0,381)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>FREEDOMS 2010</b> (24 m-ce)	2,455 (1,548; 3,891)	55	11,762 (7,145; 19,362)	42	0,209 (0,106; 0,411)	TAK p<0,001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 6.1.2.6. Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych

Przedmiotem analizy w badaniu *FREEDOMS 2010* była także zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych. Wykazano, że po 24 miesiącach obserwacji średnia ich objętość wzrosła bardziej znacząco w grupie poddanej terapii placebo (MD=-23,20; 95% CI: -38,73; -7,67). Różnica jest istotna statystycznie na korzyść fingolimodu.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli,

**Tabela 50.**

**Średnia zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych po 24 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych (%) na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b><i>FREEDOMS 2010</i></b> (24 m-ce)	10,6 (103,5)	368	33,8 (106,9)	339	-23,20 (-38,73; -7,67)	TAK p=0,003

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 6.1.2.7. Zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych

Średnia zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych wyniosła 8,8% w grupie chorych leczonych fingolimodem i 50,7% w grupie placebo. Parametr MD wyniósł -41,9 (95% CI: -86,21; 2,41). Różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść fingolimodu.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 51.**

**Średnia zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych po 24 miesiącach leczenia w stosunku do wartości**

**początkowych (%) na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	8,8 (76,3)	346	50,7 (388,3)	305	-41,9 (-86,21; 2,41)	NIE p=0,06

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 6.1.2.8. Zmiana objętości mózgu

Objętość mózgu po 6 miesiącach obserwacji uległa redukcji w grupie chorych poddanych terapii fingolimodem o 0,22% a w grupie placebo o 0,34%, przy czym im mniejsza redukcja objętości mózgu, tym korzystniej. Analiza wyników wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść fingolimodu (MD=0,12; 95% CI: 0,01; 0,23).

Objętość mózgu po 12 miesiącach obserwacji uległa redukcji w obydwu grupach, przy czym w grupie chorych poddanych terapii fingolimodem o 0,5% a w grupie placebo o 0,65%. Analiza wyników wykazała, że różnica średnich wynosi 0,15 (95% CI; 0,02; 0,28), co wskazuje na istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść fingolimodu.

Objętość mózgu między 12 a 24 miesiącem obserwacji uległa redukcji w obydwu grupach, przy czym w grupie chorych poddanych terapii fingolimodem o 0,37% a w grupie placebo o 0,67%. Analiza wyników wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść fingolimodu.

Objętość mózgu po 24 miesiącach obserwacji uległa redukcji w obydwu grupach, przy czym w grupie chorych poddanych terapii fingolimodem o 0,84% a w grupie placebo o 1,31%. Analiza wyników wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść fingolimodu (MD=0,47; 95% CI: 0,26; 0,68).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 52.**
**Średnia zmiana objętości mózgu po 6, 12 i 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowych oraz między 12 a 24 miesiącem (%) na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (6 m-cy)	-0,22 (0,81)	395	-0,34 (0,73)	383	0,12 (0,01; 0,23)	TAK p=0,03
<i>FREEDOMS 2010</i> (12 m-cy)	-0,5 (1,05)	383	-0,65 (0,73)	358	0,15 (0,02; 0,28)	TAK p=0,02
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	-0,84 (1,31)	357	-1,31 (1,5)	331	0,47 (0,26; 0,68)	TAK p<0,0001
<i>FREEDOMS 2010</i> (między 12. a 24. m-cem)	-0,37 (0,81)	356	-0,67 (1,07)	329	0,30 (0,16; 0,44)	TAK p<0,0001

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*
**Tabela 53.**
**Średnia zmiana objętości mózgu po 24 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych (%) na podstawie badania *FREEDOMS 2010* – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	-0,72 (1,37)	70	-1,83 (1,77)	61	1,11 (0,56; 1,66)	TAK p<0,0001
Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	-0,60 (1,23)	75	-1,82 (1,79)	56	1,22 (0,67; 1,77)	TAK p<0,0001
Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	-0,66 (1,32)	79	-1,65 (1,73)	71	0,99 (0,49; 1,49)	TAK p<0,0001
Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko						



Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<b>FREEDOMS 2010</b> (24 m-ce)	-0,49 (1,33)	46	-2,07 (1,87)	37	1,58 (0,87; 2,29)	TAK p<0,0001
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<b>FREEDOMS 2010</b> (24 m-ce)	-0,44 (1,31)	50	-1,97 (1,90)	35	1,53 (0,80; 2,26)	TAK p<0,0001
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>FREEDOMS 2010</b> (24 m-ce)	-0,45 (1,28)	53	-1,82 (1,85)	43	1,37 (0,72; 2,02)	TAK p<0,0001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 6.1.3. Progresja choroby i zmiany w skalach nasilenia niepełnosprawności

Progresja choroby była definiowana jako wzrost wyniku w skali EDSS o 1 punkt (lub 0,5 punktu jeśli początkowa wartość wyniku w skali EDSS była równa 5,5), potwierdzona po 3 miesiącach, z jednoczesnym brakiem rzutu w czasie oceny i wszystkie wyniki w skali EDSS spełniały kryteria właściwe progresji choroby.

#### 6.1.3.1. Brak postępu niepełnosprawności

W badaniu *FREEDOMS 2010* podano hazard względny dla postępu niepełnosprawności po 3 miesiącach obserwacji. Wyniósł on 0,70 (95% CI: 0,52; 0,96), co oznacza, że stosowanie fingolimodu zamiast placebo zmniejszyło ryzyko wystąpienia tego zdarzenia o 30%. Wynik jest statystycznie istotny na korzyść fingolinodu.

Podobne wyniki zaobserwowano po 6 miesiącach obserwacji. W tym przypadku HR wyniósł 0,63 (95% CI: 0,44; 0,90) i oznacza to, że w grupie fingolimodu ryzyko wystąpienia postępu niepełnosprawności po 6 miesiącach obserwacji zostało

zmniejszone o 37% względem grupy placebo. Różnica pomiędzy grupami jest statystycznie istotna.

Wyniki podane w podziale na podgrupy chorych świadczą natomiast o braku istotnej statystycznie przewagi fingolimodu nad placebo w aspekcie zmniejszania ryzyka wystąpienia postępu niepełnosprawności. Hazard względy wynosił odpowiednio:

- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania: 0,54 (95% CI: 0,26, 1,10);
- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: 0,59 (95% CI: 0,29; 1,20);
- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej, z wyjątkiem chorych, którzy mieli co najmniej 2 rzuty w roku poprzednim i co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem: 0,52 (95% CI: 0,24; 1,10);
- wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie: 0,63 (95% CI: 0,33; 1,22);
- wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania: 0,68 (95% CI: 0,29; 1,62);
- wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo

rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej:  
0,64 (95% CI: 0,27; 1,51);

- wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie: 0,80 (95% CI: 0,36; 1,79).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 54.**
**Odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 i 6 miesiącach leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		HR (95% CI)	IS
	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<b>Odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	82,3 (78,6; 86,1)	425	75,9 (71,7; 80,2)	418	0,70 (0,52; 0,96)	TAK p=0,02
<b>Odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 6 miesiącach</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	87,5 (84,3; 90,7)	425	81,0 (77,1; 84,9)	418	0,63 (0,44; 0,90)	TAK p=0,01

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*
**Tabela 55.**
**Odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010* – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		HR (95% CI)	IS
	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<b>Wynik dotyczący chorych wcześniej leczonych</b>						
<i>FREEDOMS 2012</i> (24 m-ce)	80,1 (74,1; 86,1)	181	76,3 (69,6; 83,0)	169	0,70 (0,43; 1,14)	NIE p=0,15
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	85,0 (77,19; 92,85)	84	73,4 (63,42; 83,46)	80	0,54 (0,26; 1,10)	NIE p=0,092
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	84,7 (77,00; 92,37)	90	74,9 (64,75; 85,01)	79	0,59 (0,29; 1,20)	NIE p=0,142
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej, z wyjątkiem chorych, którzy mieli co najmniej 2 rzuty w roku poprzednim i co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	84,8 (76,51; 93,09)	76	71,8 (60,34; 83,29)	68	0,52 (0,24; 1,10)	NIE p=0,087

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		HR (95% CI)	IS
	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	83,4 (75,76; 91,12)	96	74,7 (65,48; 83,88)	95	0,63 (0,33; 1,22)	NIE p=0,173
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	83,4 (73,54; 93,34)	57	75,1 (62,82; 87,37)	52	0,68 (0,29; 1,62)	NIE p=0,386
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	84,3 (74,81; 93,73)	60	74,6 (62,00; 87,13)	54	0,64 (0,27; 1,51)	NIE p=0,306
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	81,9 (72,27; 91,63)	64	76,5 (65,23; 87,76)	62	0,80 (0,36; 1,79)	NIE p=0,592

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 6.1.3.2. Ocena stopnia niepełnosprawności na podstawie EDSS

W badaniu *Saida 2012* podano, że zmiana w ocenie stopnia niepełnosprawności w skali EDSS w stosunku do początku badania nie różniła się znacząco pomiędzy grupą fingolimodu i grupą placebo. Nie zaprezentowano danych liczbowych.

Analizę dotyczącą zmiany wyniku w skali oceny stopnia niepełnosprawności EDSS przeprowadzono także na podstawie danych z badania *FREEDOMS 2010*. Wykazano, że w grupie poddanej terapii fingolimodem średni wynik po 24 miesiącach obserwacji względem wartości początkowej nie uległ zmianie, podczas gdy w grupie placebo średni wynik wzrósł o 0,13 punktu. Im wyższy wynik w skali EDSS, tym wyższy stopień niepełnosprawności. Analiza statystyczna wykazała znamiennej różnicę średnich pomiędzy grupami na korzyść fingolimodu (p=0,04).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 56.**

**Średnia zmiana wyniku w skali EDSS po 6 i 24 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	b/d	57	b/d	57	b/d	NIE*
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0,0 (0,88)	425	0,13 (0,94)	418	-0,13 (-0,25; -0,01)	TAK p=0,04

\*informacja podana przez autorów badania

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 6.1.3.3. Ocena stopnia niepełnosprawności na podstawie MSFC

Oceny stopnia niepełnosprawności dokonano ponadto w oparciu o wyniki uzyskane przez chorych w skali MSFC. Wzrost wyniku w tej skali oznacza poprawę. W grupie leczonych fingolimodem po 24 miesiącach obserwacji stwierdzono poprawę o średnio 0,03 punktu, podczas gdy średni wynik w grupie placebo uległ redukcji o 0,06 punktu. Różnica średnich wynosi 0,09 (95% CI: 0,02; 0,16) i jest istotna statystycznie na korzyść fingolimodu.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 57.**

**Średnia zmiana wyniku w skali MSFC po 24 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0,03 (0,39)	425	-0,06 (0,57)	418	0,09 (0,02; 0,16)	TAK p=0,008

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

## 6.1.4. Utrata chorych z badania

### 6.1.4.1. Utrata chorych z badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego

W badaniu *FREEDOMS 2010* chorzy z grupy placebo statystycznie istotnie częściej przerywali udział w badaniu w porównaniu do grupy fingolimodu. Iloraz szans wyniósł 0,23 (95% CI: 0,09; 0,55), co oznacza, że szansa wcześniejszego zakończenia udziału w badaniu w grupie badanej stanowi 23% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie istotnego statystycznie parametru RD (RD=-0,05; 95% CI: -0,07; -0,02) obliczono NNT, które wyniosło 20 (95% CI: 15; 50). Oznacza to, iż podanie 20 chorym fingolimodu zamiast placebo spowoduje uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego przypadku przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego w okresie 24 miesięcy.

Analiza wyników w podgrupach wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 58.**

**Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wynik ogółem</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	6 (1,4)	425	25 (6,0)	418	0,23 (0,09; 0,55)	-0,05 (-0,07; -0,02)	20 (15; 50)	TAK p=0,001
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	1 (1,2)	84	6 (7,5)	80	0,15 (0,02; 1,26)	n/d	n/d	NIE p=0,08
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono</b>								

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	1 (1,1)	90	5 (6,3)	79	0,17 (0,02; 1,46)	n/d	n/d	NIE p=0,11
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	1 (1,0)	96	6 (6,3)	95	0,16 (0,02; 1,32)	n/d	n/d	NIE p=0,09
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	1 (1,8)	57	4 (7,7)	52	0,21 (0,02; 1,98)	n/d	n/d	NIE p=0,17
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	1 (1,7)	60	4 (7,4)	54	0,21 (0,02; 1,96)	n/d	n/d	NIE p=0,17
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	1 (1,6)	64	4 (6,5)	62	0,23 (0,02; 2,12)	n/d	n/d	NIE p=0,19

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

Analizie poddano także częstość przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu lub ukończenia badania lecz wcześniejszego zaprzestania terapii z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego. Analiza statystyczna wskazuje na istotną statystycznie przewagę fingolimodu. Iloraz szans wyniósł 0,20 (95% CI: 0,09; 0,44), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej fingolimodem stanowi 20% tej szansy w grupie placebo. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD (RD=-0,07; 95% CI: -0,10; -0,04) obliczono parametr NNT, który wyniósł 15 (95% CI: 10; 25). Oznacza to, że podanie 15 chorym fingolimodu zamiast placebo spowoduje uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego przypadku



utrąty chorego z badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego w okresie 24 miesięcy.

Wyniki podane w podziale na podgrupy chorych także świadczą o istotnej statystycznie przewadze fingolimodu nad placebo. Iloraz średnich wynosił odpowiednio:

- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania: OR=0,10 (95% CI: 0,01; 0,77); NNT=10 (95% CI: 6; 34);
- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: OR= 0,10 (95% CI: 0,03; 0,37); NNT=8 (95% CI: 5; 20);
- dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie: 0,08 (95% CI: 0,01; 0,64); NNT=10 (6; 25);
- dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania: OR=0,11 (95% CI: 0,02; 0,50); NNT=8 (5; 25);
- dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: OR=0,11 (95% CI: 0,03; 0,44); NNT=7 (95% CI: 4; 20);

- dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie: OR=0,12 (95% CI: 0,03; 0,48); NNT=8 (95% CI: 5; 25).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 59.**

**Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania lub ukończyli badanie lecz przedwcześnie zaprzestali leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania FREEDOMS 2010; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wynik ogółem</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	8 (1,9)	425	36 (8,6)	418	0,20 (0,09; 0,44)	-0,07 (-0,10; -0,04)	15 (10; 25)	TAK p<0,0001
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	1 (1,2)	84	9 (11,3)	80	0,10 (0,01; 0,77)	-0,10 (-0,17; -0,03)	10 (6; 34)	TAK p=0,03
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	90	10 (12,7)	79	0,10 (0,03; 0,37)	-0,13 (-0,20; -0,05)	8 (5; 20)	TAK p=0,0005
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	1 (1,0)	96	11 (11,6)	95	0,08 (0,01; 0,64)	-0,11 (-0,17; -0,04)	10 (6; 25)	TAK p=0,02
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	57	7 (13,5)	52	0,11 (0,02; 0,50)	-0,13 (-0,23; -0,04)	8 (5; 25)	TAK p=0,004
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u</b>								

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	60	8 (14,8)	54	0,11 (0,03; 0,44)	-0,15 (-0,25; -0,05)	7 (4; 20)	TAK p=0,002
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	64	8 (12,9)	62	0,12 (0,03; 0,48)	-0,13 (-0,22; -0,04)	8 (5; 25)	TAK p=0,003

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 6.1.5. Zgony

W badaniu *Saida 2012*, zarówno w grupie fingolimodu, jak i w grupie placebo nie wystąpił żaden zgon chorego w czasie 6 miesięcy trwania badania.

Dane dotyczące liczby zgonów przedstawiono także w badaniu *FREEDOMS 2010* (24 miesiące). Stwierdzono 2 zgony, które wystąpiły w grupie placebo (jeden z powodu zatoru tętnicy płucnej i jeden w wyniku wypadku drogowego). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami chorych, także w podziale an podgrupy ze względu na przebieg choroby.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 60.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił zgon w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0 (0,0)	57	0 (0,0)	57	n/d	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE p=1,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

## 6.2. Podsumowanie wyników skuteczności fingolimodu względem placebo

Jakość dowodów naukowych przedstawionych w analizie została oceniona w skali GRADE (Tabela 61).

Analizę skuteczności fingolimodu względem placebo przeprowadzono na podstawie wyników dwóch badań: jednego, randomizowanego i podwójnie zaślepionego badania *FREEDOMS 2010*, które trwało 24 miesiące oraz badania *Saida 2012*, w którym przedstawiono wyniki dotyczące 6 miesięcy obserwacji.

Przedstawione wyniki można odnieść do populacji docelowej. Jakość dowodów naukowych pochodzących z badania *FREEDOMS 2010* została oceniona jako wysoka (z wyjątkiem danych nieopublikowanych, których jakość oceniono na średnią). Także jakość dowodów naukowych pochodzących z badania *Saida 2012* oceniono jako wysoką. Wagę punktów końcowych związanych z częstością rzutów choroby oceniono jako krytyczną, pozostałych zaś jako wysoką.

Oba badania dotyczą chorych zarówno leczonych jak i nieleczonych wcześniej lekami modyfikującymi przebieg choroby. Należy jednak zauważyć, że niektóre punkty końcowe w badaniu *FREEDOMS 2010* analizowano w podziale na podgrupy, wyróżnione w zależności od wcześniejszego leczenia oraz przebiegu choroby. W badaniu *Saida 2012* żaden z punktów końcowych nie był analizowany w podziale na wymienione powyżej podgrupy.

Analiza statystyczna częstości występowania rzutów w badaniu *Saida 2012* i w badaniu *FREEDOMS 2010* wskazuje na istotną statystycznie przewagę fingolimodu nad placebo. W badaniu *FREEDOMS 2010* przewaga ta została także wykazana dla podgrup chorych, wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie i przebieg choroby. Największą różnicę pomiędzy grupami (najniższy iloraz średnich ARR) obserwowano w podgrupie chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej.

---

Wyniki dotyczące braku potwierdzonego rzutu choroby zaprezentowane w badaniu *Saida 2012* świadczą o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, a w badaniu *FREEDOMS 2010* – o istnieniu takiej różnicy.

W większości punktów końcowych, związanych ze zmianami w obrazie MRI czy progresją choroby i zmianami w skalach nasilenia niepełnosprawności (analizowanych zarówno w badaniu *FREEDOMS 2010*, jak i badaniu *Saida 2012*) zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść fingolimodu. Jedynie w przypadku zmiany objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych nie odnotowano takiej różnicy. Ponadto analiza odsetka chorych bez postępu niepełnosprawności potwierdzanego po 3 miesiącach wykonana dla podgrup chorych nie wykazała znamienych statystycznie różnic, jednak w całej grupie badanej tę różnicę obserwowano.

Podobnie, przewagę fingolimodu nad placebo wykazano w odniesieniu do nieukończenia badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zanotowano na podstawie analizy danych dotyczących zgonów w obydwu okresach obserwacji.

Szczegółowe zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 61.**  
**Podsumowanie wyników skuteczności fingolimodu 0,5 mg względem placebo**

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
<b>Częstość rzutów</b>								
Roczna częstość rzutów – wynik ogółem	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	Iloraz średnich=0,51 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,46 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Roczna częstość rzutów – u chorych wcześniej nieleczonych	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,36 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Roczna częstość rzutów – u chorych wcześniej leczonych	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,54 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Roczna częstość rzutów – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,489 (0,306; 0,782)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Roczna częstość rzutów – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,381 (0,235; 0,616)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Roczna częstość rzutów – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,499 (0,322; 0,775)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Roczna częstość rzutów – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,379 (0,212; 0,677)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Roczna częstość rzutów – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,287 (0,158; 0,524)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Roczna częstość rzutów – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,400 (0,231; 0,692)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Brak potwierdzonego rzutu choroby	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,03 (0,88; 4,68)	Wysoka	Krytyczna



Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=1,59 (1,07; 2,38)	NNT=20 (10; 100)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Brak potwierzonego rzutu choroby (oszacowane metodą Kaplan-Meier)	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,55 (0,27; 1,15)	Wysoka	Krytyczna
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>								
Brak ognisk zapalnych stwierdzanych za pomocą MRI	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	OR=3,75 (1,60; 8,82)	NNT=4 (2; 8)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Brak ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem	<i>Saida 2012</i> (3 i 6 m-cy)	OR=3,44 (1,52; 7,82)	NNT=4 (3; 10)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	OR=4,71 (1,69; 13,14)	NNT=4 (3; 9)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<i>FREEDOMS 2010</i> (6 m-cy)	OR=5,26 (3,64; 7,61)	NNT=4 (3; 5)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
	<i>FREEDOMS</i> 2010 (12 m-cy)	OR=4,15 (2,91; 5,93)	NNT=5 (4; 6)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<i>FREEDOMS</i> 2010 (24 m-ce)	OR=4,68 (3,12; 7,01)	NNT=4 (4; 6)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem	<i>Saida</i> 2012 (6 m-cy)	MD=-1,30 (-1,92; -0,68)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
	<i>FREEDOMS</i> 2010 (24 m-ce)	MD=-0,90 (-1,17; -0,63)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS</i> 2010 (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,195 (0,073; 0,518)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,147 (0,053; 0,413)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,197 (0,078; 0,499)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,238 (0,070; 0,809)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,174 (0,047; 0,647)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,242 (0,076; 0,773)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	OR=3,24 (1,42; 7,41)	NNT=4 (3; 10)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=3,79 (2,72; 5,27)	NNT=4 (3; 5)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	MD=-5,00 (-8,07; -1,93)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	MD=-7,30 (-8,89; -5,71)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,244 (0,137; 0,434)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,233 (0,130; 0,419)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,249 (0,145; 0,427)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,201 (0,097; 0,416)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS</i> 2010 (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,183 (0,088; 0,381)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS</i> 2010 (24 m-ce)	Iloraz średnich=0,209 (0,106; 0,411)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	<i>FREEDOMS</i> 2010 (24 m-ce)	MD=-23,20 (-38,73; -7,67)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych	<i>FREEDOMS</i> 2010 (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=-41,9 (-86,21; 2,41)	Wysoka	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Zmiana objętości mózgu	<i>FREEDOMS</i> 2010 (6 m-cy)	MD=-0,12 (0,01; 0,23)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<i>FREEDOMS</i> 2010 (12 m-cy)	MD=-0,15 (0,02; 0,28)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<i>FREEDOMS</i> 2010 (między 12 a 24 m-cem)	MD=-0,30 (0,16; 0,44)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	<i>FREEDOMS</i> 2010 (24 m-ce)	MD=-0,47 (0,26; 0,68)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Zmiana objętości mózgu – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS</i> 2010 (24 m-ce)	MD=1,11 (0,56; 1,66)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka



Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Zmiana objętości mózgu – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	MD=1,22 (0,67; 1,77)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Zmiana objętości mózgu – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	MD=0,99 (0,49; 1,49)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Zmiana objętości mózgu – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	MD=1.58 (0,87; 2,29)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Zmiana objętości mózgu – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	MD=1,53 (0,80; 2,26)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Zmiana objętości mózgu – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	MD=1,37 (0,72; 2,02)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
<b>Progresja choroby i zmiany w skalach nasilenia niepełnosprawności</b>								
Brak postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	HR=0,70 (0,52; 0,96)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Brak postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,54 (0,26, 1,10)	Średnia	Wysoka
Brak postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,59 (0,29; 1,20)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Brak postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej, z wyjątkiem chorych, którzy mieli co najmniej 2 rzuty w roku poprzednim i co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,52 (0,24; 1,10)	Średnia	Wysoka
Brak postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,63 (0,33; 1,22)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Brak postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,68 (0,29; 1,62)	Średnia	Wysoka
Brak postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,64 (0,27; 1,51)	Średnia	Wysoka
Brak postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	0,80 (0,36; 1,79)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Brak postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 6 miesiącach	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	HR=0,63 (0,44; 0,90)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Ocena stopnia niepełnosprawności na podstawie EDSS	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	Brak różnic (nie podano danych liczbowych)	Wysoka	Wysoka
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	MD=-0,13 (-0,25; -0,01)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Ocena stopnia niepełnosprawności na podstawie MSFC	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	MD=0,09 (0,02; 0,16)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
<b>Utrata chorych z badania</b>								
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=0,23 (0,09; 0,55)	NNT=20 (15; 50)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,15 (0,02; 1,26)	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,17 (0,02; 1,46)	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,16 (0,02; 1,32)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,21 (0,02; 1,98)	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,21 (0,02; 1,96)	Średnia	Wysoka



Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,23 (0,02; 2,12)	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=0,20 (0,09; 0,44)	NNT=15 (10; 25)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=0,10 (0,01; 0,77)	NNT=10 (6; 34)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=0,10 (0,03; 0,37)	NNT=8 (5; 20)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=0,08 (0,01; 0,64)	NNT=10 (6; 25)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=0,11 (0,02; 0,50)	NNT=8 (5; 25)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=0,11 (0,03; 0,44)	NNT=7 (4; 20)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=0,12 (0,03; 0,48)	NNT=8 (5; 25)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
<b>Zgony</b>								
Zgony	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,03; 0,03)	Średnia	Wysoka
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,13 (0,01; 2,13)	Wysoka	Wysoka
Zgony – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,02; 0,02)	Średnia	Wysoka
Zgony – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,02; 0,02)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Zgony – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,02; 0,02)	Średnia	Wysoka
Zgony – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,04; 0,04)	Średnia	Wysoka
Zgony – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,03; 0,03)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Zgony – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	0,00 (-0,03; 0,03)	Średnia	Wysoka

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

### **6.3. Porównanie skuteczności stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m.**

Porównanie skuteczności fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m. przeprowadzono na podstawie badania *TRANSFORMS 2010* [27, 28, 29, 30, 31, 34].

Wyniki przedstawiono w podziale na 5 kategorii: częstość rzutów, zmiany w obrazie MRI, progresja choroby i zmiany w skalach nasilenia niepełnosprawności, utrata chorych z badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego oraz zgony.

W badaniach poddano analizie następujące punkty końcowe:

#### **Częstość rzutów**

- średnia roczna częstość rzutów (*ARR; ang. annualized relapse rate*) w okresie 12 miesięcy:
  - wynik dla całej grupy;
  - wynik dla podgrupy chorych wcześniej nieleczonych;
  - wynik dla podgrupy chorych wcześniej leczonych;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk



demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;

- wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie;
- odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu w okresie 12 miesięcy;
  - odsetek chorych z potwierdzonym rzutem w okresie 12 miesięcy.

### **Zmiany w obrazie MRI**

- odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w okresie 12 miesięcy;
- średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w okresie 12 miesięcy:
  - wynik dla całej grupy;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;

- wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
- wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie;
- średnia objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w obrazach T1-zależnych po 12 miesiącach ( $\text{mm}^3$ );
- odsetek chorych bez nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy;
- średnia liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy:
  - wynik dla całej grupy;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie;

- średnia zmiana objętości hiperintensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (%);
- średnia zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (%);
- średnia zmiana objętości mózgu po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (%):
  - wynik dla całej grupy;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie.

### **Progresja choroby i zmiany w skalach nasilenia niepełnosprawności**

- odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności w okresie 12 miesięcy:
  - wynik dla całej grupy:

- wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej, z wyjątkiem chorych, którzy mieli co najmniej 2 rzuty w roku poprzednim i co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
  - wynik dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej;
  - wynik dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie;
- średnia zmiana wyniku w skali EDSS po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowych;
  - średnia zmiana wyniku w skali MSFC po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowych.

### **Status „brak choroby”**

- odsetek chorych ze statusem „brak choroby”.

### **Utrata chorych z badania**

- odsetek chorych utraconych z badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego w okresie 12 miesięcy.

### **Zgony**

- odsetek chorych, u których wystąpił zgon w okresie 12 miesięcy.

### **Aktywna postać choroby**

- odsetek chorych z aktywną postacią choroby w okresie 12 miesięcy.

## **6.3.1. Częstość rzutów**

### **6.3.1.1. Roczna częstość rzutów**

Roczna częstość rzutów definiowana była jako liczba potwierdzonych rzutów choroby w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

W badaniu *TRANSFORMS 2010* tylko dla tego punktu końcowego przedstawiono wynik zarówno dla całej grupy chorych biorących w nim udział, jak również w podziale na chorych wcześniej leczonych i nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby. Wynik dla całej grupy oraz dla podgrupy chorych wcześniej nieleczonych przedstawia Tabela 62.

Średnia roczna częstość rzutu wynosiła 0,16 w grupie poddanej terapii fingolimodem oraz 0,33 w grupie przyjmujących interferon beta-1a i.m. Zbliżone wyniki przedstawiono dla podgrup chorych wcześniej leczonych oraz nieleczonych.

Wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie rocznych częstości rzutów zarówno w odniesieniu do wyników przedstawionych osobno dla chorych wcześniej nieleczonych (iloraz średnich równy 0,45) i leczonych (iloraz średnich równy 0,50), jak również dla grupy obejmującej wszystkich chorych bez względu na wcześniejszą terapię (iloraz średnich równy 0,48).

Wyniki dotyczące podgrup chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie oraz przebieg choroby także świadczą o statystycznie istotnej różnicy pomiędzy fingolimodem i interferonem beta-1a i.m. Ilorazy średnich wynosiły odpowiednio:

- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania: 0,498 (95% CI: 0,335; 0,741);
- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: 0,497 (95% CI: 0,334; 0,738);
- dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie: 0,493 (95% CI: 0,338; 0,720);
- dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania: 0,391 (95% CI: 0,246; 0,623);
- dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: 0,389 (95% CI: 0,244; 0,619);
- dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie: 0,404 (95% CI: 0,260; 0,627);

Ilorazy średnich należy interpretować jako odsetek wartości średniej rocznej częstości rzutów choroby w grupie interferonu beta-1a i.m., jaki stanowi wartość tego parametru dla grupy fingolimodu. W przypadku wszystkich podgrup średnie wartości ARR u chorych leczonych fingolimodem stanowiły nie więcej niż 50% (dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania)

wartości ARR u chorych otrzymujących interferon beta-1a i.m., przy czym największa różnica pomiędzy grupami (najniższy iloraz) obserwowano w podgrupie chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej (39%).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 62.**

**Średnia roczna częstość rzutów (ARR) w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		Iloraz średnich (95% CI)	IS
	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>Wynik ogółem</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	0,16 (0,12; 0,21)	429	0,33 (0,26; 0,42)	431	0,48 (b/d)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych wcześniej nieleczonych</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	0,15 (0,10; 0,23)	191	0,31 (0,22; 0,41)	186	0,45 (0,27; 0,75)	TAK p=0,002
<b>Wynik dotyczący chorych wcześniej leczonych</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	0,26 (0,19-0,34)	238	0,53 (0,43; 0,65)	245	0,50 (0,36; 0,70)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych wcześniej leczonych interderonem</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	b/d	218	b/d	206	0,42 (0,29; 0,62)	TAK
<b>Wynik dotyczący chorych wcześniej leczonych octanem glatirameru</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	b/d	56	b/d	66	0,72 (0,40; 1,30)	TAK
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	0,253 (0,185; 0,346)	187	0,507 (0,398; 0,646)	192	0,498 (0,335; 0,741)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	0,253 (0,185; 0,345)	191	0,509 (0,398; 0,651)	183	0,497 (0,334; 0,738)	TAK p<0,001

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		Iloraz średnich (95% CI)	IS
	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	0,253 (0,188; 0,341)	207	0,513 (0,407; 0,648)	202	0,493 (0,338; 0,720)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	0,201 (0,138; 0,293)	160	0,514 (0,390; 0,678)	149	0,391 (0,246; 0,623)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	0,200 (0,138; 0,289)	166	0,514 (0,387; 0,684)	138	0,389 (0,244; 0,619)	TAK p<0,001
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	0,207 (0,146; 0,294)	180	0,513 (0,392; 0,672)	155	0,404 (0,260; 0,627)	TAK p<0,001

*Źródło:* opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 6.3.1.2. Brak potwierdzonego rzutu choroby

Odsetek chorych, u których w okresie 12 miesięcy nie stwierdzono rzutu choroby został oszacowany metodą Kaplana-Meiera. Nie przedstawiono dla tego punktu końcowego wyniku w podgrupach.

Analiza statystyczna wykazała istotną przewagę fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m. w odniesieniu do odsetka chorych, u których w okresie 12 miesięcy obserwacji nie potwierdzono rzutu (odpowiednio u 82,6% leczonych fingolimodem oraz u 69,3% leczonych interferonem beta-1a i.m.). Iloraz szans wyniósł 2,68 (95% CI: 1,95; 3,68), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej fingolimodem jest 2,68 razy większa niż w grupie interferonu beta-1a. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD (RD=0,19; 95% CI: 0,13; 0,25) obliczono parametr NNT, który wyniósł 6 (95% CI: 4; 8). Oznacza to, że podanie 6 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast interferonu beta-1a i.m. spowoduje uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego przypadku rzutu choroby w okresie 12 miesięcy.



Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 63.**
**Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	354 (82,6)	429	275 (69,3)	431	2,68 (1,95; 3,68)	0,19 (0,13; 0,25)	6 (4; 8)	TAK p<0,00001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 6.3.1.3. Obecność rzutu choroby

Dodatkowo w badaniu TRANSFORMS 2010 przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych, u których stwierdzono odpowiednio 0, 1, 2 oraz co najmniej 3 rzuty choroby w okresie 12 miesięcy obserwacji. Fingolimod okazał się skuteczniejszy niż interferon beta-1a i.m. w odniesieniu do każdego z tej grupy punktów końcowych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 64.**
**Odsetek chorych z potwierdzonym rzutem w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Brak potwierdzonego rzutu</b>								
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	354 (82,5)	429	302 (70,1)	431	2,02 (1,46; 2,79)	0,12 (0,07; 0,18)	9 (6; 15)	TAK p<0,0001
<b>1 potwierdzony rzut</b>								
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	63 (14,7)	429	90 (20,9)	431	0,65 (0,46; 0,93)	-0,06 (-0,11; -0,01)	17 (10; 100)	TAK p=0,02
<b>2 potwierdzone rzuty</b>								
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	11 (2,6)	429	30 (7,0)	431	0,35 (0,17; 0,71)	-0,04 (-0,07; -0,02)	25 (15; 50)	TAK p=0,004
<b>3 i więcej potwierdzonych rzutów</b>								
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	1 (0,5)	429	9 (2,1)	431	0,11 (0,01; 0,87)	-0,02 (-0,03; -0,004)	50 (34; 250)	TAK p=0,04

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

## 6.3.2. Zmiany w obrazie MRI

### 6.3.2.1. Brak ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem

W badaniu *TRANSFORMS 2010* wykazano, że odsetek chorych, u których nie stwierdzono ogniska demielinizacyjnego oznaczanego gadolinem po 12 miesiącach obserwacji był istotnie statystycznie niższy w grupie chorych leczonych interferonem beta-1a i.m. względem fingolimodu. Iloraz szans wyniósł 2,17 (95% CI: 1,41; 3,33), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej fingolimodem jest 2,17 razy większa niż w grupie interferonu beta-1a. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD (RD=0,09; 95% CI: 0,04; 0,14) obliczono parametr NNT, który wyniósł 12 (95% CI: 8; 25). Oznacza to, że podanie 12 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast interferonu beta-1a i.m. spowoduje uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego przypadku ogniska demielinizacyjnego oznaczanego gadolinem w obrazach T1-zależnych w okresie 12 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 65.**

**Odsetek chorych bez ogniska demielinizacyjnego oznaczonego gadolinem w obrazach T1-zależnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b><i>TRANSFORMS 2010</i></b> <b>(12 m-cy)</b>	337 (90,1)	374	286 (80,8)	354	2,17 (1,41; 3,33)	0,09 (0,04; 0,14)	12 (8; 25)	TAK p=0,0004

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 6.3.2.2. Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem

Wykazano statystycznie znamioną różnicę na korzyść fingolimodu w porównaniu z interferonem beta-1a i.m. w odniesieniu do średniej liczby ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w obrazach T1-zależnych (0,23 vs 0,51).

Wyniki podano także w podziale na podgrupy chorych wcześniej leczonych, wydzielone w zależności od przebiegu choroby. Iloraz średnich wynosił odpowiednio:

- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania: 0,395 (95% CI: 0,196; 0,795);
- dla podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: 0,508 (95% CI: 0,245; 1,053);
- dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie: 0,392 (95% CI: 0,198; 0,778);
- dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania: 0,524 (95% CI: 0,235; 1,168);
- dla podgrupy chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: 0,540 (95% CI: 0,239, 1,217);
- dla podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie: 0,511 (95% CI: 0,235; 1,113).

Ilorazy średnich należy interpretować jako odsetek wartości średniej liczby ognisk oznaczanych gadolinem w grupie interferonu beta-1a i.m., jaką stanowi wartość tego parametru dla grupy fingolimodu, zatem im niższy jest ten odsetek, tym większa jest przewaga fingolimodu nad interferonem beta-1a i.m. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie tylko w przypadku podgrupy chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne

oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania oraz podgrupy chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie. W obu tych podgrupach średnia wartość u chorych leczonych fingolimodem stanowiła około 40%. W przypadku pozostałych podgrup nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 66.**

**Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	0,23 (0,97)	429	0,51 (1,86)	431	-0,28 (-0,48; -0,08)	TAK p=0,006

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

**Tabela 67.**
**Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010 – wyniki dla podgrupy chorych; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		Iloraz średnich (95% CI)	IS
	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	0,331 (0,199; 0,552)	166	0,840 (0,519; 1,359)	156	0,395 (0,196; 0,795)	TAK p=0,009
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	0,337 (0,201; 0,566)	169	0,664 (0,397; 1,112)	149	0,508 (0,245; 1,053)	NIE p=0,069
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	0,311 (0,190; 0,510)	183	0,794 (0,494; 1,276)	165	0,392 (0,198; 0,778)	TAK p=0,007
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	0,357 (0,204; 0,623)	143	0,681 (0,383; 1,211)	119	0,524 (0,235; 1,168)	NIE p=0,114
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	0,358 (0,207; 0,620)	148	0,664 (0,364; 1,210)	110	0,540 (0,239; 1,217)	NIE p=0,137
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	0,331 (0,194; 0,565)	160	0,648 (0,368; 1,141)	125	0,511 (0,235; 1,113)	NIE p=0,091

*Źródło:* opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 6.3.2.3. Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w obrazach T1-zależnych

W badaniu TRANSFORMS 2010 ocenie poddano zmianę objętości ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w obrazach T1-zależnych. Wykazano,

że w grupie chorych leczonych fingolimodem średnia zmiana objętości ognisk wynosiła 22,61 mm<sup>3</sup>, podczas gdy w grupie chorych poddanych terapii interferonem beta-1a i.m. średnia zmiana wynosiła 50,68 mm<sup>3</sup>.

Analiza statystyczna wskazuje na istotną statystycznie przewagę fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 68.**

**Średnia zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w obrazach T1-zależnych (mm<sup>3</sup>) w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	22,61 (111,59)	429	50,68 (198,16)	431	-28,07 (-49,55; -6,59)	TAK p=0,01

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

#### **6.3.2.4. Brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych**

Na podstawie danych z badania TRANSFORMS 2010 oszacowano odsetki chorych, u których po 12 miesiącach obserwacji nie stwierdzono nowego lub nowopowiększonego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych. W grupie chorych poddanych terapii fingolimodem nowego lub nowopowiększonego ogniska w obrazach T2-zależnych nie stwierdzono u 54,8%, podczas gdy w grupie chorych poddanych terapią interferonem beta-1a i.m. u 45,7%. Iloraz szans wyniósł 1,44 (95% CI: 1,08; 1,93), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej fingolimodem jest 1,44 razy większa niż w grupie interferonu beta-1a. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD (RD=0,09; 95% CI: 0,02; 0,16) obliczono parametr NNT, który wyniósł 12 (95% CI: 7; 50). Oznacza to, że podanie 12 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast interferonu beta-1a i.m. spowoduje uniknięcie wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nowego lub powiększonego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 69.**

**Odsetek chorych bez nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	204 (54,8)*	372	165 (45,7)*	361	1,44 (1,08; 1,93)	0,09 (0,02; 0,16)	12 (7; 50)	TAK p=0,01

\* w późniejszym abstrakcie konferencyjnym (Khatri 2012) podano inne odsetki: zamiast 54,8% w grupie fingolimodu zaprezentowano 56%, natomiast w grupie interferonu beta-1a zamiast 45,7% podano 49%

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

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

W badaniu TRANSFORMS 2010 wykazano, że średnia liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych jest istotnie statystycznie niższa w grupie chorych leczonych fingolimodem (1,7) w porównaniu do chorych leczonych interferonem beta-1a i.m. (2,6). Różnica średnich wyniosła -0,90 (95% CI: -1,56; -0,24).

Natomiast wszystkie wyniki podane w podziale na podgrupy chorych świadczą o braku istotnej statystycznie przewagi fingolimodu nad interferonem beta-1a i.m. w aspekcie średniej liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 70.**

**Średnia liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	1,7 (3,9)	429	2,6 (5,8)	431	-0,90 (-1,56; -0,24)	TAK p=0,008

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010





**Tabela 71.**

**Średnia liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010 – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		Iloraz średnich (95% CI)	IS
	Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	1,774 (1,355; 2,323)	168	2,113 (1,608; 2,777)	159	0,839 (0,572; 1,232)	NIE p=0,371
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	1,708 (1,305; 2,234)	171	2,106 (1,590; 2,790)	151	0,811 (0,550; 1,196)	NIE p=0,291
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	1,665 (1,285; 2,157)	185	2,095 (1,605; 2,735)	168	0,795 (0,548; 1,152)	NIE p=0,225
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	1,778 (1,328; 2,379)	144	2,248 (1,646; 3,071)	121	0,791 (0,516; 1,212)	NIE p=0,281
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	1,678 (1,258; 2,239)	149	2,304 (1,666; 3,185)	112	0,728 (0,472; 1,124)	NIE p=0,152
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	1,652 (1,252; 2,181)	161	2,228 (1,643; 3,023)	127	0,741 (0,491; 1,120)	NIE p=0,155

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 6.3.2.6. Zmiana objętości hiperintensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych

Nie wykazano natomiast statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do średniej zmiany objętości hiperintensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w stosunku do wartości początkowych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 72.**

**Średnia zmiana objętości hiperintensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych (%) na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	9,9 (37,3)	429	10,4 (42,8)	431	-0,50 (-5,87; 4,87)	NIE p=0,86

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 6.3.2.7. Zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych

Analiza statystyczna wskazuje brak różnic pomiędzy grupami pod względem średniej zmiany objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych w stosunku do wartości początkowych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 73.**

**Średnia zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych (%) na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	24,1 (127,3)	429	15,0 (70,3)	431	9,10 (-4,65; 22,85)	NIE p=0,19

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 6.3.2.8. Zmiana objętości mózgu

W badaniu *TRANSFORMS 2010* analizowano także średnią zmianę objętości mózgu w stosunku do wartości początkowych. Wykazano, że w grupie chorych leczonych fingolimodem średnia objętość mózgu uległa redukcji o 0,31%, podczas gdy w grupie chorych poddanych terapii interferonem beta-1a i.m o 0,45%. Analiza wykazała znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść fingolimodu.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 74.**

**Średnia zmiana objętości mózgu po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych (%) na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	-0,31 (0,65)	429	-0,45 (0,73)	431	0,14 (0,05; 0,23)	TAK p=0,003

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

**Tabela 75.**

**Średnia zmiana objętości mózgu po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych (%) na podstawie badania *TRANSFORMS 2010* – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	-0,29 (0,67)	162	-0,43 (0,74)	157	0,14 (-0,02; 0,30)	NIE p=0,08
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	-0,29 (0,65)	165	-0,42 (0,67)	149	0,13 (-0,02; 0,28)	NIE p=0,08
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	-0,30 (0,67)	179	-0,43 (0,76)	166	0,13 (-0,02; 0,28)	NIE p=0,09

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	-0,24 (0,60)	139	-0,40 (0,70)	119	0,16 (-0,0005; 0,32)	NIE p=0,05
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	-0,24 (0,58)	144	-0,40 (0,65)	110	0,16 (0,01; 0,31)	TAK p=0,04
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	-0,25 (0,60)	156	-0,38 (0,73)	125	0,13 (-0,03; 0,29)	NIE p=0,11

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 6.3.3. Progresja choroby i zmiany w skalach nasilenia niepełnosprawności

#### 6.3.3.1. Brak postępu niepełnosprawności

W badaniu *TRANSFORMS 2010* nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą fingolimodu i grupą interferonu beta-1a i.m. w aspekcie odsetka chorych bez postępu niepełnosprawności (nie podano hazardu względnego).

Także wyniki dla poszczególnych podgrup chorych świadczą o braku istotnej statystycznie przewagi fingolimodu nad interferonem beta-1a i.m.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 76.**
**Odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		HR (95% CI)	IS
	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	94,1 (91,8; 96,3)	429	92,1 (89,4; 94,7)	431	b/d	NIE p=0,25

*Źródło:* opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*
**Tabela 77.**
**Odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności na podstawie badania TRANSFORMS 2010 – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		HR (95% CI)	IS
	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	94,0 (90,62; 97,46)	187	92,3 (88,38; 96,17)	192	0,77 (0,35; 1,69)	NIE p=0,515
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	94,7 (91,50; 97,90)	191	92,5 (88,56; 96,42)	183	0,71 (0,31; 1,63)	NIE p=0,421
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej, z wyjątkiem chorych, którzy mieli co najmniej 2 rzuty w roku poprzednim i co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	96,3 (93,41; 99,21)	165	91,5 (86,90; 96,11)	150	0,43 (0,16; 1,14)	NIE p=0,088
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	94,1 (90,87; 97,34)	207	91,6 (87,71; 95,57)	202	0,70 (0,33; 1,48)	NIE p=0,350
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	94,3 (90,69; 97,92)	160	90,7 (85,84; 95,51)	149	0,60 (0,26; 1,41)	NIE p=0,244

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		HR (95% CI)	IS
	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	95,1 (91,83; 98,42)	166	91,5 (86,72; 96,32)	138	0,58 (0,23; 1,44)	NIE p=0,242
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	94,4 (90,95; 97,75)	180	90,4 (85,61; 95,19)	155	0,58 (0,26; 1,31)	NIE p=0,189

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 6.3.3.2. Ocena stopnia niepełnosprawności na podstawie EDSS

Ocenę stopnia niepełnosprawności uczestników badania *TRANSFORMS 2010* przeprowadzono na podstawie skali EDSS. Wykazano, że wśród chorych z grupy poddanej terapii fingolimodem wynik uległ redukcji średnio o 0,08 punktu, natomiast w grupie chorych leczonych interferonem beta-1a i.m. wzrósł średnio o 0,01 punktu. Analiza wyników nie wykazała istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 78.**

**Średnia zmiana wyniku w skali EDSS po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	-0,08 (0,79)	429	0,01 (0,78)	431	-0,09 (-0,19; 0,01)	NIE p=0,09

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 6.3.3.3. Ocena stopnia niepełnosprawności na podstawie MSFC

Postęp niepełnosprawności oceniano również za pomocą skali MSFC. Im wyższy wynik w skali, tym większa poprawa w zakresie niepełnosprawności.

Wykazano natomiast znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść fingolimodu w odniesieniu do średniej zmiany wyniku w skali MSFC (p=0,02).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 79.**

**Średnia zmiana wyniku w skali MSFC po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	0,04 (0,42)	429	-0,03 (0,48)	431	0,07 (0,01; 0,13)	TAK p=0,02

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 6.3.4. Status „brak choroby”

Dodatkowej analizie poddano złożony punkt końcowy nazwany: status „braku choroby”, który został obliczony po zamknięciu baz w badaniu TRANSFORMS 2010. Ostateczny wynik otrzymano uwzględniając dane dotyczące: braku ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem, nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2 zależnych, potwierdzonych rzutów choroby oraz potwierdzonej w czasie 3 miesięcy progresji niepełnosprawności.

W grupie przyjmującej fingolimod w dawce 0,5 mg złożony punkt końcowy wystąpił u 197 osób, natomiast w grupie leczonej interferonem beta-1a wystąpił u 146 chorych. Iloraz szans wyniósł 1,66 (95% CI: 1,26; 2,18), co oznacza że szansa wystąpienia statusu „brak choroby” w grupie badanej jest 1,66 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie istotnego statystycznie parametru RD (RD=0,12; 95% CI: 0,06; 0,19) obliczono NNT, które wyniosło 9 (95% CI: 6; 17). Oznacza to, iż podanie 9 chorym fingolimodu zamiast interferonu spowoduje wystąpienie wszystkich składowych pozwalających na obliczenie złożonego punktu końcowego: status „brak choroby” u dodatkowego chorego.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 80.**
**Odsetek chorych ze statusem „brak choroby” na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	197 (45,9)	429	146 (33,9)	431	1,66 (1,26; 2,18)	0,12 (0,06; 0,19)	9 (6; 17)	TAK p=0,0003

*Źródło:* opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 6.3.5. Utrata chorych z badania

#### 6.3.5.1. Utrata chorych z badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego

W badaniu TRANSFORMS 2010 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstości przerywania udziału w badaniu z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego pomiędzy grupą fingolimodu i grupą interferonu beta-1a i.m., zarówno dla całej grupy chorych, jak i dla poszczególnych podgrup.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 81.**
**Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Wynik ogółem</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	3 (0,7)	431	7 (1,6)	435	0,43 (0,11; 1,67)	NIE p=0,22
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	1 (0,5)	187	6 (3,1)	192	0,17 (0,02; 1,40)	NIE p=0,10

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	1 (0,5)	191	6 (3,3)	183	0,16 (0,02; 1,30)	NIE p=0,09
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	1 (0,5)	207	6 (3,0)	202	0,16 (0,02; 1,33)	NIE p=0,09
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	1 (0,6)	160	4 (2,7)	149	0,23 (0,03; 2,06)	NIE p=0,19
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	1 (0,6)	166	4 (2,9)	138	0,20 (0,02; 1,84)	NIE p=0,16
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	1 (0,6)	180	4 (2,6)	155	0,21 (0,02; 1,91)	NIE p=0,17

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

Podobnie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu lub ukończenia badania lecz wcześniejszego zaprzestania terapii z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

#### Tabela 82.

**Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania lub ukończyli badanie lecz przedwcześnie zaprzestali leczenia z powodu niewystarczającego efektu**

**terapeutycznego w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Wynik ogółem</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	5 (1,2)	431	7 (1,6)	435	0,72 (0,23; 2,28)	NIE p=0,57
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	2 (1,1)	187	6 (3,1)	192	0,34 (0,07; 1,68)	NIE p=0,18
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	2 (1,0)	191	6 (3,3)	183	0,31 (0,06; 1,57)	NIE p=0,16
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	2 (1,0)	207	6 (3,0)	202	0,32 (0,06; 1,60)	NIE p=0,16
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	2 (1,3)	160	4 (2,7)	149	0,46 (0,08; 2,54)	NIE p=0,37
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	2 (1,2)	166	4 (2,9)	138	0,41 (0,07; 2,26)	NIE p=0,31
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	2 (1,1)	180	4 (2,6)	155	0,42 (0,08; 2,35)	NIE p=0,33

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### **6.3.6. Zgony**

Wśród chorych poddanych terapii fingolimodem, jak również w grupie przyjmującej placebo nie stwierdzono przypadków zgonu w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 83.**
**Odsetek chorych, u których wystąpił zgon w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	0 (0,00)	429	0 (0,00)	431	n/d	NIE* p=1,0

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie RD=0,00 (95% CI: -0,005; 0,005)  
 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 6.3.7. Aktywna postać choroby

Aktywna postać choroby definiowana była w badaniu TRANSFORMS 2010 jako wystąpienie co najmniej jednego rzutu w okresie roku poprzedzającego ocenę aktywności choroby oraz co najmniej jednego ogniska demielinizacyjnego stwierdzonego przed rozpoczęciem udziału w badaniu.

Iloraz szans wyniósł 0,12 (95% CI: 0,03; 0,39), co oznacza, że szansa odnotowania aktywnej postaci choroby w grupie fingolimodu stanowi 12% tej szansy w grupie placebo. Wynik jest statystycznie istotny i świadczy o przewadze fingolimodu. Na podstawie różnicy ryzyk (RD=-0,11; 95% CI: -0,16; -0,05) obliczono parametr NNT, który wyniósł 10 (95% CI: 7; 20). Zatem, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku stwierdzenia aktywnej choroby należy podać 10 chorym fingolimod zamiast placebo (w okresie 12 miesięcy).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 84.**
**Odsetek chorych z aktywną postacią choroby w okresie 12 miesięcy leczenia podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	3 (1,6)	191	21 (12,1)	173	0,12 (0,03; 0,39)	-0,11 (-0,16; -0,05)	10 (7; 20)	TAK p=0,0006

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

## 6.4. Podsumowanie wyników skuteczności fingolimodu względem interferonu beta-1a

Jakość dowodów naukowych przedstawionych w analizie została oceniona w skali GRADE (Tabela 85).

Analizę skuteczności fingolimodu względem interferonu beta-1a przeprowadzono na podstawie wyników jednego badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego i maskowanego – *TRANSFORMS 2010*.

Wyniki z badania można odnieść do populacji docelowej. Jakość dowodów naukowych pochodzących z badania została oceniona jako wysoka, z wyjątkiem danych nieopublikowanych, których jakość oceniono na średnią. Wagę punktów końcowych związanych z częstością rzutów choroby oceniono jako krytyczną, pozostałych zaś jako wysoką.

Badanie dotyczy chorych zarówno leczonych jak i nieleczonych wcześniej lekami modyfikującymi przebieg choroby. Należy jednak zauważyć, że niektóre punkty końcowe analizowano w podziale na podgrupy, wyróżnione w zależności od wcześniejszego leczenia oraz przebiegu choroby.

Analiza statystyczna częstości występowania rzutów w badaniu *TRANSFORMS 2010* wskazuje na istotną statystycznie przewagę fingolimodu nad interferonem beta-1a i.m., zarówno dla całej grupy chorych, jak i dla poszczególnych podgrup chorych, wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie i przebieg choroby. Największą różnicę pomiędzy grupami (najniższy iloraz średnich ARR) obserwowano w podgrupie chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej.

Wyniki dotyczące braku potwierdzonego rzutu choroby także świadczą o istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, na korzyść fingolimodu.

Istotną przewagę fingolimodu nad interferonem beta-1a obserwowano także dla punktów końcowych takich jak: odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem lub w obrazach T2-zależnych, liczba tych ognisk, zmiana

objętości ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem oraz zmiana objętości mózgu (dla całej grupy chorych, wyniki w podgrupach nie były znamienne statystycznie). Także odsetki chorych z aktywną postacią choroby oraz ze statusem „brak choroby” istotnie różniły się pomiędzy grupami, w każdym przypadku na korzyść fingolimodu.

Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami w spekcie postępu niepełnosprawności chorych. Nie różniły się także odsetki chorych, którzy przedwcześnie ukończyli badanie z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego. Nie wystąpił zgon chorego w żadnej z grup.

Szczegółowe zestawienie przedstawiono w poniższej tabeli

**Tabela 85.**

**Podsumowanie wyników skuteczności fingolimodu 0,5 mg względem interferonu beta-1a i.m.**

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
<b>Częstość rzutów</b>								
Roczna częstość rzutów – wynik ogółem	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	Iloraz średnich=0,48 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Roczna częstość rzutów – u chorych wcześniej nieleczonych	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	Iloraz średnich=0,45 (0,27; 0,75)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Roczna częstość rzutów – u chorych wcześniej leczonych	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	Iloraz średnich=0,50 (0,36; 0,70)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Roczna częstość rzutów – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	Iloraz średnich=0,498 (0,335; 0,741)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka



Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Roczna częstość rzutów – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	Iloraz średnich=0,497 (0,334; 0,738)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Roczna częstość rzutów – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	Iloraz średnich=0,493 (0,338; 0,720)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Roczna częstość rzutów – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	Iloraz średnich=0,391 (0,246; 0,623)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Roczna częstość rzutów – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	Iloraz średnich=0,389 (0,244; 0,619)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Roczna częstość rzutów – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	Iloraz średnich=0,404 (0,260; 0,627)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Brak potwierdzonego rzutu choroby	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	OR=2,68 (1,95; 3,68)	NNT=6 (4; 8)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Obecność rzutu choroby – brak potwierdzonego rzutu	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	OR=2,02 (1,46; 2,79)	NNT=9 (6; 15)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Obecność rzutu choroby – 1 potwierdzony rzut	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	OR=0,65 (0,46; 0,93)	NNT=17 (10; 100)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Obecność rzutu choroby – 2 potwierdzone rzuty	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	OR=0,35 (0,17; 0,71)	NNT=25 (15; 50)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Obecność rzutu choroby – 3 i więcej potwierdzonych rzutów	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	OR=0,11 (0,01; 0,87)	NNT=50 (34; 250)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
<b>Zmiany w obrazie MRI</b>								
Brak ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	OR=2,17 (1,41; 3,33)	NNT=12 (8; 25)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	MD=-0,28 (-0,48; -0,08)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	Iloraz średnich=0,395 (0,196; 0,795)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	Iloraz średnich=0,508 (0,245; 1,053)	Średnia	Wysoka
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	Iloraz średnich=0,392 (0,198; 0,778)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	Iloraz średnich=0,524 (0,235; 1,168)	Średnia	Wysoka
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	Iloraz średnich=0,540 (0,239; 1,217)	Średnia	Wysoka
Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	Iloraz średnich=0,511 (0,235; 1,113)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w obrazach T1-zależnych	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	MD=-28,07 (-49,55; -6,59)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Brak nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	OR=1,44 (1,08; 1,93)	NNT=12 (7; 50)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	MD=-0,90 (-1,56; -0,24)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	Iloraz średnich=0,839 (0,572; 1,232)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	Iloraz średnich=0,811 (0,550; 1,196)	Średnia	Wysoka
Liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	Iloraz średnich=0,795 (0,548; 1,152)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	Iloraz średnich=0,791 (0,516; 1,212)	Średnia	Wysoka
Liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	Iloraz średnich=0,728 (0,472; 1,124)	Średnia	Wysoka



Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	Iloraz średnich=0,741 (0,491; 1,120)	Średnia	Wysoka
Zmiana objętości hiperintensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=-0,50 (-5,87; 4,87)	Wysoka	Wysoka
Zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=9,10 (-4,65; 22,85)	Wysoka	Wysoka
Zmiana objętości mózgu	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	MD=0,14 (0,05; 0,23)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Zmiana objętości mózgu – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,14 (-0,02; 0,30)	Średnia	Wysoka
Zmiana objętości mózgu – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,13 (-0,02; 0,28)	Średnia	Wysoka
Zmiana objętości mózgu – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,13 (-0,02; 0,28)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Zmiana objętości mózgu – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,16 (-0,0005; 0,32)	Średnia	Wysoka
Zmiana objętości mózgu – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,16 (0,01; 0,31)	Średnia	Wysoka
Zmiana objętości mózgu – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,13 (-0,03; 0,29)	Średnia	Wysoka
<b>Progresja choroby i zmiany nasilenia niepełnosprawności</b>								

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Brak postępu niepełnosprawności	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	b/d (p=0,25)	Wysoka	Wysoka
Brak postępu niepełnosprawności – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,77 (0,35; 1,69)	Średnia	Wysoka
Brak postępu niepełnosprawności – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,71 (0,31; 1,63)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Brak postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej, z wyjątkiem chorych, którzy mieli co najmniej 2 rzuty w roku poprzednim i co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,43 (0,16; 1,14)	Średnia	Wysoka
Brak postępu niepełnosprawności – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,70 (0,33; 1,48)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Brak postępu niepełnosprawności – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,60 (0,26; 1,41)	Średnia	Wysoka
Brak postępu niepełnosprawności – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,58 (0,23; 1,44)	Średnia	Wysoka
Brak postępu niepełnosprawności – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,58 (0,26; 1,31)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Ocena stopnia niepełnosprawności na podstawie EDSS	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=-0,09 (-0,19; 0,01)	Wysoka	Wysoka
Ocena stopnia niepełnosprawności na podstawie MSFC	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	MD=0,07 (0,01; 0,13)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
<b>Status „brak choroby”</b>								
Status „brak choroby”		OR=1,66 (1,26; 2,18)	NNT=9 (6; 17)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
<b>Utrata chorych z badania</b>								
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,43 (0,11; 1,67)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,17 (0,02; 1,40)	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,16 (0,02; 1,30)	Średnia	Wysoka



Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,16 (0,02; 1,33)	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,23 (0,03; 2,06)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,20 (0,02; 1,84)	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,21 (0,02; 1,91)	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,72 (0,23; 2,28)	Wysoka	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,34 (0,07; 1,68)	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,31 (0,06; 1,57)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,32 (0,06; 1,60)	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,46 (0,08; 2,54)	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,41 (0,07; 2,26)	Średnia	Wysoka
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,42 (0,08; 2,35)	Średnia	Wysoka
Zgony	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,005; 0,005)	Wysoka	Wysoka

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/Iloraz średnich/HR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD/Iloraz średnich/HR (95% CI)		
Aktywna postać choroby	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	OR=0,12 (0,03; 0,39)	NNT=10 (7; 20)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

## 6.5. Uzupełniające wyniki porównania skuteczności stosowania fingolimodu względem placebo (6 - 12 miesięcy)

W kontynuacji badania *Saida 2012*, po zakończeniu 6-miesięcznej fazy randomizowanej, chorzy z grupy placebo zostali losowo przydzieleni do otrzymywania fingolimodu 0,5 mg lub 1,25 mg. Chorzy z pozostałych grup przyjmowali te same interwencje co w pierwszej fazie badania. Kontynuacja trwała kolejne 6 miesięcy.

Brak nowego ogniska demielinizacyjnego stwierdzono u 84,4% chorych przyjmujących fingolimod 0,5 mg oraz u 69,6% chorych otrzymujących fingolimod po wcześniejszym stosowaniu placebo.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 86.**

**Liczba chorych bez nowych ognisk demielinizacyjnych w okresie 9 i 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo/ Fingolimod 0,5 mg	
	n (%)	N	n (%)	N
<i>Saida 2012</i> (9 i 12 m-cy)	38 (84,4)	45	16 (69,6)	23

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Saida 2012*

Od 7 do 12 miesiąca badania *Saida 2012*, wśród chorych leczonych fingolimodem 0,5 mg u 86,7% nie stwierdzono nowego lub powiększonego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych, natomiast u chorych, u których terapia fingolimodem 0,5 mg poprzedzona była stosowaniem placebo 61,9% nie miało nowego lub powiększonego ogniska demielinizacyjnego.

Z kolei w dłuższym okresie (12 miesięcy) nowego lub powiększonego ogniska demielinizacyjnego nie stwierdzono u 62,2% chorych leczonych fingolimodem 0,5 mg oraz u 19,0% chorych, u których przed fingolimodem 0,5 mg stosowano placebo.

Szczegółowe dane zostały zebrane w tabeli poniżej.

**Tabela 87.**

**Liczba chorych bez nowego lub powiększonego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych w okresie między 7. i 12. miesiącem leczenia oraz w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo/ Fingolimod 0,5 mg	
	n (%)	N	n (%)	N
<i>Saida 2012</i> (7-12 m-cy)	39 (86,7)	45	13 (61,9)	21
<i>Saida 2012</i> (12 m-cy)	28 (62,2)	45	4 (19,0)	21

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Saida 2012*

Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem, u chorych otrzymujących fingolimod w dawce 0,5 mg wyniosła 0,00 (0,20). natomiast u chorych, u których terapia fingolimodem 0,5 mg poprzedzona była placebo średnia ta wyniosła 0,10 (0,30).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 88.**

**Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo/ Fingolimod 0,5 mg	
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N
<i>Saida 2012</i> (12 m-cy)	0,00 (0,20)	45	0,10 (0,30)	23

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Saida 2012*

W czasie od 7. do 12. miesiąca trwania badania *Saida 2012* średnia liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych wyniosła 0,30 (1,10) i 0,60 (1,20) odpowiednio w grupie leczonej fingolimodem 0,5 mg oraz otrzymującej fingolimod 0,5 mg po stosowaniu placebo.

Natomiast w czasie 12 miesięcy średnia liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w grupie leczonej fingolimodem 0,5 mg wyniosła 1,20 (2,60), a w grupie chorych, u których przed terapią fingolimodem 0,5 mg stosowano placebo, średnia ta wyniosła 9,00 (15,30).



Dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 89.**

**Średnia liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie między 7. i 12. miesiącem leczenia oraz w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo/ Fingolimod 0,5 mg	
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N
<i>Saida 2012</i> (7-12 m-cy)	0,30 (1,10)	45	0,60 (1,20)	23
<i>Saida 2012</i> (12 m-cy)	1,20 (2,60)	45	9,00 (15,30)	23

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Saida 2012*

W badaniu *Saida 2012* w czasie od 7 do 12 miesiąca, w grupie przyjmującej fingolimod 0,5 mg rzutu nie potwierdzono u 89,4% chorych. Natomiast w grupie, w której przed fingolimodem 0,5 mg stosowano placebo rzut nie został potwierdzony u 88,9% chorych.

W czasie 12 miesięcy rzut nie został potwierdzony u 70,2% oraz 59,3% odpowiednio w grupie leczonej fingolimodem 0,5 mg oraz terapią fingolimodem poprzedzoną placebo.

Dane zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

**Tabela 90.**

**Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu w okresie między 7. i 12. miesiącem leczenia oraz w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo/ Fingolimod 0,5 mg	
	n (%)	N	n (%)	N
<i>Saida 2012</i> (7-12 m-cy)	42 (89,4)	47	24 (88,9)	27
<i>Saida 2012</i> (12 m-cy)	33 (70,2)	47	16 (59,3)	27

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Saida 2012*

W czasie 12 miesięcy brak nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych stwierdzono u 62,2% oraz u 19,0% odpowiednio w grupie chorych leczonych

fingolimodem 0,5 mg oraz u chorych, u których terapia fingolimodem 0,5 mg poprzedzona była placebo.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 91.**

**Liczba chorych bez nowego lub powiększonego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo/ Fingolimod 0,5 mg	
	n (%)	N	n (%)	N
<i>Saida 2012</i> (12 m-cy)	28 (62,2)	45	4 (19,0)	21

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Saida 2012*

## **6.6. Uzupełniające wyniki porównania skuteczności stosowania fingolimodu względem placebo (24 - 48 miesięcy)**

### Abstrakt 86

Dodatkowej ocenie poddano 24-miesięczne przedłużenie badania *FREEDOMS 2010*, analizowano również dane z okresu całego badania (łącznie 48 miesięcy). W trakcie przedłużenia choroby, którzy pierwotnie otrzymywali placebo zostali zrandomizowani do grup przyjmujących fingolimod w dawce 0,5 i 1,25 mg (re-randomizacja). Po ukazaniu się decyzji o wycofaniu fingolimodu w dawce 1,25 mg z badań klinicznych, wszyscy chorzy otrzymywali dawkę 0,5 mg do końca trwania badania.

W trakcie przedłużenia badania *FREEDOMS 2010* w re-randomizowanych grupach zaobserwowano spadek rocznej częstości rzutów. W grupie przyjmującej fingolimod w dawce 0,5 mg ARR był równy 0,19.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 92.**
**Średnia roczna częstość rzutów (ARR) w okresie 48 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg**

Badanie	Faza badania	Placebo/Fingolimod 0,5 mg
		Średnia
<i>FREEDOMS 2010</i> (48 m-cy)	W trakcie przedłużenia	0,19

 Źródło: opracowanie własne na podstawie *FREEDOMS 2010*

Natomiast na zakończenie całego badania *FREEDOMS 2010* (główna część badania wraz z przedłużeniem) wartość ARR w grupie stale przyjmującej fingolimod w dawce 0,5 mg wyniosła 0,19, natomiast w re-randomizowanych grupach 0,36 (wynik dla obu dawek fingolimodu).

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 93.**
**Średnia roczna częstość rzutów (ARR) w okresie 48 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg**

Badanie	Faza badania	Fingolimod 0,5 mg	Placebo/ Fingolimod
		Średnia	Średnia
<i>FREEDOMS 2010</i> (48 m-cy)	Na zakończenie całego badania	0,19	0,36 p<0,001

 Źródło: opracowanie własne na podstawie *FREEDOMS 2010*

W odniesieniu do odsetka chorych wolnych od rzutu choroby w okresie 48 miesięcy leczenia stwierdzono, że znacząco więcej chorych pozostawało wolnych od objawów choroby wśród osób przyjmujących fingolimod stale. Niższy odsetek chorych wolnych od rzutu choroby zanotowano w re-randomizowanych grupach (wynik dla obu dawek fingolimodu).

Szczegółowe dane zostały zebrane w tabeli poniżej.

**Tabela 94.**
**Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby w okresie 48 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg	Placebo/ Fingolimod
	%	%

<b>FREEDOMS 2010</b> (48 m-cy)	59,3	37,2
-----------------------------------	------	------

Źródło: opracowanie własne na podstawie *FREEDOMS 2010*

Podobnie w odniesieniu do odsetka chorych wolnych od progresji niepełnosprawności stwierdzono, że znacznie więcej chorych było wolnych od progresji choroby w grupie przyjmującej fingolimod stale, niż w re-randomizowanej grupie.

Zestawienie szczegółowych danych przedstawia poniższa tabela.

#### Tabela 95.

**Odsetek chorych wolnych od progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach w okresie 48 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg	Placebo/ Fingolimod
	%	%
<b>FREEDOMS 2010</b> (48 m-cy)	73,9	66,3

Źródło: opracowanie własne na podstawie *FREEDOMS 2010*

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono również istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do pomiarów wykonywanych podczas badania MRI wśród chorych pierwotnie otrzymujących placebo, którzy w trakcie przedłużenia badania otrzymywali fingolimod w dawce 0,5 i 1,25 mg. W ramach badania MRI oznaczano: liczbę nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2 zależnych, ogniska demielinizacyjne oznaczane gadolinem i zmiany objętości mózgu. Szczegółowe dane nie zostały zaprezentowane w badaniu.

### **6.7. Uzupełniające wyniki porównania skuteczności stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m. (13 - 24 miesiące)**

W kontynuacji badania *TRANSFORMS 2011*, po zakończeniu 12-miesięcznej fazy randomizowanej, chorzy z grupy interferonu beta-1a i.m. zostali losowo przydzieleni do otrzymywania fingolimodu 0,5 mg lub 1,25 mg. Chorzy z pozostałych grup

przyjmowali te same interwencje co w pierwszej fazie badania. Kontynuacja trwała kolejne 12 miesięcy.

Aktywną postać choroby po 24 miesiącach stwierdzono u 2,0% chorych przyjmujących fingolimod 0,5 mg oraz u 3,0% chorych leczonych fingolimodem 0,5 mg po interferonie beta-1a i.m. (analizowano jedynie chorych, którzy po pierwszej fazie badania wykazywali aktywną postać choroby). Dane zostały szczegółowo przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 96.**

**Liczba chorych, u których stwierdzono aktywną postać choroby po 24 m-cach leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m./ fingolimod 0,5 mg	
	n (%)	N	n (%)	N
<b>TRANSFORMS 2010 (24 m-ce)</b>	3 (2,0)	152	2 (3,0)	66

Źródło: opracowanie własne

Wyniki uzyskane przez chorych poddanych terapii fingolimodem 0,5 mg przez okres łącznie 24 miesiące przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 97.**

**Zestawienie wyników dla chorych leczonych fingolimodem 0,5 mg po 24 m-cach na podstawie badania TRANSFORMS 2010**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg	
	Parametr	N
<b>Średnia roczna częstość rzutów</b>		
<b>TRANSFORMS 2010</b>	0,18 (0,14; 0,22)	429
<b>Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w obrazach T1-zależnych</b>		
<b>TRANSFORMS 2010</b>	0,3 (0,98)	288
<b>Średnia zmiana objętości mózgu (%)</b>		
<b>TRANSFORMS 2010</b>	-0,66 (0,92)	288
<b>Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu</b>		
<b>TRANSFORMS 2010</b>	246 (73,4%)	335
<b>Liczba chorych bez nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w drugim roku leczenia [średnia (SD)]</b>		

Badanie	Fingolimod 0,5 mg	
	Parametr	N
<i>TRANSFORMS 2010</i>	134 (42,4%)	316
<b>Prawdopodobieństwo braku ognisk demielinizacyjnych potwierdzonych za pomocą gadolinu w obrazach T1-zależnych*</b>		
<i>TRANSFORMS 2010</i>	259 (86,3%)	300
<b>Średnia zmiana wyniku EDSS w stosunku do wartości początkowej</b>		
<i>TRANSFORMS 2010</i>	-0,01 (0,94)	b/d
<b>Średnia zmiana wyniku MSFC w stosunku do wartości początkowej</b>		
<i>TRANSFORMS 2010</i>	0,044 (0,4898)	b/d

\* w 12 i 24 m-cu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

W publikacji dotyczącej kontynuacji badania *TRANSFORMS 2010* przedstawiono także wyniki uzyskane przez chorych w okresie od 13 do 24 miesiąca leczenia fingolimodem w dawce 0,5 mg (tj. przez kolejnych 12 miesięcy).

Szczegółowe zestawienie wyników skuteczności z tej publikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

#### Tabela 98.

**Zestawienie wyników dla chorych leczonych fingolimodem 0,5 mg w okresie od 13 do 24 m-ca na podstawie badania *TRANSFORMS 2010***

Badanie	Fingolimod 0,5 mg	
	Parametr	N
<b>ARR (roczna częstość rzutów)</b>		
<i>TRANSFORMS 2010</i>	0,11 (0,08; 0,16)	356
<b>Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu</b>		
<i>TRANSFORMS 2010</i>	305	356
<b>Średnia liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych</b>		
<i>TRANSFORMS 2010</i>	0,9 (1,65)	305
<b>Liczba chorych bez nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w drugim roku leczenia [średnia (SD)]</b>		

Badanie	Fingolimod 0,5 mg	
	Parametr	N
<i>TRANSFORMS 2010</i>	186 (61,0)	356
<b>Średnia zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych</b>		
<i>TRANSFORMS 2010</i>	-4,6 (45,2)	305
<b>Liczba chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w drugim roku leczenia [średnia (SD)]</b>		
<i>TRANSFORMS 2010</i>	261 (90,3)	356
<b>Średnia zmiana całkowitej objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych</b>		
<i>TRANSFORMS 2010</i>	-16,6 (164,2)	259
<b>Średnia zmiana objętości mózgu (%)</b>		
<i>TRANSFORMS 2010</i>	-0,37 (0,67)	290
<b>Redukcja ARR w drugim roku leczenia względem pierwszego [%]</b>		
<i>TRANSFORMS 2010</i>	30	356
<b>Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w drugim roku leczenia [średnia (SD)]</b>		
<i>TRANSFORMS 2010</i>	0,1 (0,4)	356

*Zródło:* opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

## 6.8. Porównanie skuteczności stosowania fingolimodu względem natalizumabu

Z uwagi na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania fingolimodu z natalizumabem oraz z powodu braku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję nie było możliwe opracowanie wyników skuteczności dla tego porównania.

## 6.9. Porównanie skuteczności stosowania fingolimodu względem octanu glatirameru

Z uwagi na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania fingolimodu z octanem glatirameru oraz z powodu braku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję nie było możliwe opracowanie wyników skuteczności dla tego porównania.

## 6.10. Porównanie skuteczności stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1a s.c.

Z uwagi na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania fingolimodu z interferonem beta-1a s.c. oraz z powodu braku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję nie było możliwe opracowanie wyników skuteczności dla tego porównania.

## 6.11. Porównanie skuteczności stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1b s.c.

Z uwagi na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania fingolimodu z interferonem beta-1b s.c. oraz z powodu braku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję nie było możliwe opracowanie wyników skuteczności dla tego porównania.

# 7. Bezpieczeństwo

## 7.1. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu względem placebo

### 7.1.1. Działania niepożądane w ujęciu ogólnym

#### 7.1.1.1. Działania niepożądane ogółem

Analiza statystyczna częstości występowania działań niepożądanych ogółem wykazała brak znamienych różnic pomiędzy grupami zarówno po 6, jak i po 24 miesiącach obserwacji.

Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 99.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo	OR	IS
--	----------------------	---------	----	----



Badanie	n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	
<b>Saida 2012 (6 m-cy)*</b>	52 (91,2)	57	45 (78,9)	57	2,77 (0,91; 8,47)	NIE p=0,07
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	401 (94,4)	425	387 (92,6)	418	1,34 (0,77; 2,32)	NIE p=0,3

\*wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

### 7.1.1.2. Ciężkie działania niepożądane ogółem

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych w ujęciu ogólnym w obydwu okresach obserwacji.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 100.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane ogółem w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	5 (8,8)	57	3 (5,3)	57	1,73 (0,39; 7,61)	NIE p=0,47
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	43 (10,1)	425	56 (13,4)	418	0,73 (0,48; 1,11)	NIE p=0,14

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

## 7.1.2. Infekcje

### 7.1.2.1. Infekcje ogółem

Analiza danych z badania *Saida 2012* nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania infekcji ogółem.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 101.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły infekcje ogółem w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	28 (49,1)	57	23 (40,4)	57	1,43 (0,68; 3,00)	NIE p=0,35

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 7.1.2.2. Ciężkie infekcje ogółem

Nie wykazano również istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania ciężkich infekcji w ujęciu ogólnym.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 102.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie infekcje ogółem w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	0 (0,0)	57	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	NIE* p=1,0

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie parametru RD=0,00 (95% CI: -0,03; 0,03)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 7.1.2.3. Infekcje górnych dróg oddechowych

Częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych po 6 i 24 miesiącach obserwacji była porównywalna pomiędzy poddanymi ocenie grupami. Analiza nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy nimi.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 103.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	26 (45,6)	57	21 (36,8)	57	1,44 (0,68; 3,04)	NIE p=0,34
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	212 (49,9)	425	211 (50,5)	418	0,98 (0,75; 1,28)	NIE p=0,86

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.2.4. Zapalenie nosogardzieli

Na podstawie analizy statystycznej częstości występowania zapalenia nosogardzieli nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami zarówno po 6, jak również po 24 miesiącach obserwacji.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 104.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b><i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*</b>	24 (42,1)	57	19 (33,3)	57	1,45 (0,68; 3,11)	NIE p=0,33
<b><i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)</b>	115 (27,1)	425	115 (27,5)	418	0,98 (0,72; 1,32)	NIE p=0,88

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.2.5. Zapalenie zatok

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania zapalenia zatok po 24 miesiącach obserwacji.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 105.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie zatok w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b><i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)</b>	28 (6,6)	425	32 (7,7)	418	1,48 (0,81; 2,70)	NIE p=0,2

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.2.6. Zapalenie gardła

Analiza częstości występowania zapalenia gardła wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami po 6 miesiącach (*Saida 2012*) i 24 miesiącach (*FREEDOMS 2010*) obserwacji.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 106.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie gardła w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	3 (5,3)	57	3 (5,3)	57	1,00 (0,19; 5,18)	NIE p=1,0
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	27 (6,4)	425	24 (5,7)	418	1,11 (0,63; 1,96)	NIE p=0,71

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.2.7. Zapalenie śluzówki nosa

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania zapalenia śluzówki nosa po 24 miesiącach.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 107.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	25 (5,9)	425	25 (6,0)	418	0,98 (0,55; 1,74)	NIE p=0,95

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.2.8. Infekcja wirusem grypy

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami wykazano dla częstości występowania infekcji wirusem grypy po 24 miesiącach.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 108.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła infekcja wirusem grypy w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	55 (12,9)	425	41 (9,8)	418	1,37 (0,89; 2,10)	NIE p=0,15

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.2.9. Infekcja dolnych dróg oddechowych

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania infekcji dolnych dróg oddechowych po 6 miesiącach (*Saida 2012*) i 24 miesiącach (*FREEDOMS 2010*) obserwacji.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 109.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła infekcja dolnych dróg oddechowych w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	1 (1,8)	57	0 (0,0)	57	7,39 (0,15; 372,38)	NIE p=0,32
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	41 (9,6)	425	25 (6,0)	418	1,68 (1,00; 2,81)	NIE p=0,05

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010*

### 7.1.2.10. Zapalenie płuc

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zapalenia płuc po 24 miesiącach leczenia.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 110.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie płuc w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>FREEDOMS 2010</b> (24 m-ce)	4 (0,9)	425	3 (0,7)	418	1,31 (0,29; 5,91)	NIE p=0,72

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.2.11. Infekcja wirusem opryszczki

Na podstawie analizy danych dotyczących częstości występowania infekcji wirusem opryszczki po 6 miesiącach (*Saida 2012*) i 24 miesiącach (*FREEDOMS 2010*) obserwacji nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 111.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła infekcja wirusem opryszczki w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b><i>Saida 2012</i></b> (6 m-cy)	0 (0,0)	57	2 (3,5)	57	0,13 (0,01; 2,15)	NIE p=0,16
<b><i>FREEDOMS 2010</i></b> (24 m-ce)	37 (8,7)	425	33 (7,9)	418	1,11 (0,68; 1,82)	NIE p=0,67

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.2.12. Zakażenie dróg moczowych

Częstość występowania zakażenia dróg moczowych była porównywalna pomiędzy grupami. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy nimi.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 112.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło zakażenie dróg moczowych w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b><i>FREEDOMS 2010</i></b> (24 m-ce)	34 (8,0)	425	47 (11,2)	418	0,69 (0,43; 1,09)	NIE p=0,11

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.2.13. Zapalenie oskrzeli

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą fingolimodu i grupą placebo w odsetku chorych, u których wystąpiło zapalenie oskrzeli w okresie 6 miesięcy leczenia w badaniu *Saida 2012*.

Natomiast w badaniu *FREEDOMS 2010*, w odniesieniu do częstości występowania zapalenia oskrzeli iloraz szans wyniósł 2,34 (95% CI: 1,25; 4,36), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 2,34 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,04 (95% CI: 0,01; 0,08) obliczono parametr NNH, który wyniósł 25 (95% CI: 12; 100), co oznacza, że podanie 25 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku zapalenia oskrzeli w okresie 24 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 113.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie oskrzeli w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	1 (1,8)	57	0 (0,0)	57	7,39 (0,15; 372,38)	n/d	n/d	NIE p=0,32
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	34 (8,0)	425	15 (3,6)	418	2,34 (1,25; 4,36)	0,04 (0,01; 0,08)	25 (12; 100)	TAK p=0,008

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010*

### 7.1.2.14. Ciężkie zakażenie dróg moczowych

Nie odnotowano także różnicy istotnej statystycznie pod względem częstości występowania ciężkich infekcji.

Dane przedstawione w poniższej tabeli wskazują na niską częstość występowania ciężkiego zakażenia dróg moczowych.

**Tabela 114.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło ciężkie zakażenie dróg moczowych**

**w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	2 (0,5)	425	0 (0,0)	418	7,29 (0,45; 116,68)	NIE p=0,16

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.3. Zaburzenia ze strony układu nerwowego

#### 7.1.3.1. Ból głowy

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania bólu głowy w okresie 6 miesięcy (*Saida 2012*) i 24 miesięcy (*FREEDOMS 2010*) obserwacji.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 115.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	5 (8,8)	57	4 (7,0)	57	1,27 (0,32; 5,01)	NIE p=0,73
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	107 (25,2)	425	96 (23,0)	418	1,13 (0,82; 1,55)	NIE p=0,45

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.3.2. Zawroty głowy

Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy fingolimodem i placebo stwierdzono w stosunku do częstości występowania zawrotów głowy oraz zawrotów głowy (ang. *vertigo*).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 116.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy w okresie 6 i 24 miesięcy**



**leczenia na podstawie badań *Saida 2012 i FREEDOMS 2010; FINGO 0,5 mg vs PLC***

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Zawroty głowy</b>						
<i>Saida 2012 (6 m-cy)*</i>	4 (7,0)	57	1 (1,8)	57	4,23 (0,46; 39,04)	NIE p=0,20
<i>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</i>	31 (7,3)	425	23 (5,5)	418	1,35 (0,77; 2,36)	NIE p=0,29
<b>Zawroty głowy (vertigo)</b>						
<i>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</i>	18 (4,2)	425	21 (5,0)	418	0,84 (0,44; 1,59)	NIE p=0,59

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012, FREEDOMS 2010*

**7.1.3.3. Parestezje**

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania parestezji.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 117.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły parestezje w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010; FINGO 0,5 mg vs PLC***

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</i>	23 (5,4)	425	18 (4,3)	418	1,27 (0,68; 2,39)	NIE p=0,46

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

**7.1.3.4. Ciężki ból głowy**

Brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami wykazano w stosunku do częstości występowania ciężkiego bólu głowy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 118.**
**Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki ból głowy w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	NIE* p=1,0

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie parametru RD=0,00 (95% CI: -0,005; 0,005)  
 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.3.5. Ciężka padaczka

Brak znamiennej statystycznie różnicy stwierdzono w odniesieniu do częstości występowania ciężkiej padaczki.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 119.**
**Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężka padaczka w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	NIE* p=1,0

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie parametru RD=0,00 (95% CI: -0,005; 0,005)  
 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.3.6. Rzut SM

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania rzutu SM po 24 miesiącach obserwacji.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 120.**
**Odsetek chorych, u których wystąpił rzut SM\* w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	4 (0,9)	425	1 (0,2)	418	3,96 (0,44; 35,60)	NIE p=0,22

\*rzut SM: suma zarówno zdarzeń związanych z pogorszeniem stanu zdrowia, jak również rzuty  
 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

## 7.1.4. Zaburzenia ogólnoustrojowe i metaboliczne

### 7.1.4.1. Obrzęk płamki żółtej

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami wykazano w stosunku do częstości występowania obrzęku płamki żółtej po 6 i 24 miesiącach leczenia.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 121.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił obrzęk płamki żółtej w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0 (0,0)	57	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	NIE* p=1,0
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	NIE** p=1,0

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie parametru RD=0,00 (95% CI: -0,03; 0,03)

\*\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie parametru RD=0,00 (95% CI: -0,005; 0,005)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

### 7.1.4.2. Zmęczenie

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania zmęczenia.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 122.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	48 (11,3)	425	45 (10,8)	418	1,06 (0,69; 1,62)	NIE p=0,81

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.4.3. Wzrost masy ciała

Wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania wzrostu masy ciała po 24 miesiącach.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 123.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił wzrost masy ciała w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	14 (3,3)	425	22 (5,3)	418	0,61 (0,31; 1,22)	NIE p=0,16

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.4.4. Złe samopoczucie

W stosunku do częstości występowania złego samopoczucia nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w badaniu *Saida 2012*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 124.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło złe samopoczucie w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	3 (5,3)	57	0 (0,0)	57	7,66 (0,78; 75,15)	NIE p=0,08

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

#### 7.1.4.5. Gorączka

Wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania gorączki po 6 miesiącach leczenia w badaniu *Saida 2012*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 125.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	2 (3,5)	57	4 (7,0)	57	0,48 (0,08; 2,74)	NIE p=0,41

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu  
 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

#### 7.1.4.6. Ciężki ból w klatce piersiowej

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania ciężkiego bólu w klatce piersiowej.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 126.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki ból w klatce piersiowej w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	4 (0,9)	425	2 (0,5)	418	1,98 (0,36; 10,85)	NIE p=0,43

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.4.7. Ciężki obrzęk płamki żółtej

W stosunku do częstości występowania ciężkiego obrzęku płamki żółtej nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 127.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki obrzęk płamki żółtej w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieosiągalne do obliczenia	NIE* p=1,0

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie parametru RD=0,00 (95% CI: -0,005; 0,005)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.4.8. Ciężkie poronienia

Wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkiego poronienia po 24 miesiącach.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 128.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło ciężkie poronienie w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	296	3 (1,0)	298	0,14 (0,01; 2,77)	NIE p=0,20

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

## 7.1.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

### 7.1.5.1. Próchnica zębów

Na podstawie analizy częstości występowania próchnicy zębów w badaniu *Saida 2012* stwierdzono brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą fingolimodu i grupą placebo.

**Tabela 129.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła próchnica zębów w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	3 (5,3)	57	1 (1,8)	57	3,11 (0,31; 30,84)	NIE p=0,33

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

## 7.1.6. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

### 7.1.6.1. Biegunka

Na podstawie analizy statystycznej danych z badania *Saida 2012* nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy poddanymi ocenie grupami w aspekcie częstości występowania biegunki.

Natomiast w odniesieniu do częstości występowania biegunki analizowanej na podstawie wyników badania *FREEDOMS 2010* iloraz szans wyniósł 1,66 (95% CI: 1,04; 2,66), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 1,66 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego

parametru RD równego 0,04 (95% CI: 0,005; 0,08) obliczono parametr NNH, który wyniósł 25 (95% CI: 12; 200), co oznacza, że podanie 25 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku biegunki w okresie 24 miesięcy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 130.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	3 (5,3)	57	3 (5,3)	57	1,00 (0,19; 5,18)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NIE p=1,00
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	50 (11,8)	425	31 (7,4)	418	1,66 (1,04; 2,66)	0,04 (0,005; 0,08)	25 (12; 200)	TAK p=0,03

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2011*

### 7.1.6.2. Zaparcia

W odniesieniu do częstości występowania zaparć nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

**Tabela 131.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły zaparcia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	4 (7,0)	57	1 (1,8)	57	4,23 (0,46; 39,04)	NIE p=0,20

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 7.1.6.3. Nudności

W odniesieniu do częstości występowania nudności nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami zarówno w badaniu *Saida 2012* jak i w badaniu *FREEDOMS 2010*.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 132.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły nudności w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	4 (7,0)	57	2 (3,5)	57	2,08 (0,36; 11,81)	NIE p=0,41
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	38 (8,9)	425	36 (8,6)	418	1,04 (0,65; 1,68)	NIE p=0,87

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.6.4. Zapalenie błony śluzowej żołądka

W odniesieniu do częstości występowania zapalenia błony śluzowej żołądka nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w badaniu *Saida 2012*.

**Tabela 133.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły zapalenia błony śluzowej żołądka w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	2 (3,5)	57	0 (0,0)	57	7,52 (0,46; 121,76)	NIE p=0,16

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*

#### 7.1.7. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

##### 7.1.7.1. Ból pleców

W odniesieniu do częstości występowania bólu pleców analizowanej na podstawie wyników badania *FREEDOMS 2010* iloraz szans wyniósł 1,79 (95% CI: 1,11; 2,89), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 1,79 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,05 (95% CI: 0,01; 0,09) obliczono parametr NNH, który wyniósł 20 (95% CI: 11; 100), co oznacza, że podanie 20 chorym fingolimodu w dawce



0,5 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku bólu pleców w okresie 24 miesięcy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 134.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ból pleców w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	50 (11,8)	425	29 (6,9)	418	1,79 (1,11; 2,89)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)	TAK p=0,02

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.7.2. Ból kończyn

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do częstości występowania bólu kończyn.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 135.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ból kończyn w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	28 (6,6)	425	28 (6,7)	418	0,98 (0,57; 1,69)	NIE p=0,95

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.7.3. Ból stawów

Brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy fingolimodem w dawce 0,5 mg i placebo w stosunku do częstości występowania bólu stawów.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 136.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo	OR	IS

Badanie	n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	
<b>FREEDOMS 2010</b> (24 m-ce)	30 (7,1)	425	33 (7,9)	418	0,89 (0,53; 1,48)	NIE p=0,64

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.7.4. Ciężki ból pleców

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania ciężkiego bólu pleców.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 137.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki ból pleców w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>FREEDOMS 2010</b> (24 m-ce)	2 (0,5)	425	1 (0,2)	418	1,97 (0,18; 21,83)	NIE p=0,58

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.7.5. Międzykręgowe wysunięcie dysku

Analiza statystyczna wyników badania *FREEDOMS 2010* dotyczących częstości występowania międzykręgowego wysunięcia dysku nie wykazała istnienia znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 138.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło ciężkie międzykręgowe wysunięcie dysku w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>FREEDOMS 2010</b> (24 m-ce)	0 (0,0)	425	2 (0,5)	418	0,13 (0,01; 2,13)	NIE p=0,15

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

## 7.1.8. Zaburzenia skóry

### 7.1.8.1. Wysypka skórna

W odniesieniu do częstości występowania wysypki skórnej nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w badaniu Saida 2012.

Dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 139.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka skórna w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania Saida 2012; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	2 (3,5)	57	3 (5,3)	57	0,65 (0,11; 4,07)	NIE p=0,65

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu  
 Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Saida 2012

### 7.1.8.2. Grzybica stóp

Grzybica stóp występowała z porównywalną częstością w grupie fingolimodu i w grupie placebo w badaniu Saida 2012. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w tym aspekcie.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 140.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła grzybica stóp w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania Saida 2012; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)*</b>	3 (5,3)	57	2 (3,5)	57	1,53 (0,25; 9,51)	NIE p=0,65

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu  
 Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Saida 2012

## 7.1.9. Zaburzenia układu oddechowego

### 7.1.9.1. Kaszel

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania kaszlu.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 141.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił kaszel w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	43 (10,1)	425	34 (8,1)	418	1,27 (0,79; 2,04)	NIE p=0,32

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.9.2. Duszność

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami stwierdzono w stosunku do częstości występowania duszności po 24 miesiącach leczenia.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 142.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła duszność w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	30 (7,1)	425	19 (4,5)	418	1,59 (0,88; 2,88)	NIE p=0,12

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.9.3. Ból jamy ustnej i gardła

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania bólu jamy ustnej i gardła po 24 miesiącach obserwacji.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 143.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ból jamy ustnej i gardła w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	29 (6,8)	425	29 (6,9)	418	0,98 (0,58; 1,67)	NIE p=0,95

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

## 7.1.10. Nowotwory

### 7.1.10.1. Nowotwory ogółem

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania nowotworów po 6 miesiącach terapii.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 144.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił nowotwór w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0 (0,0)	57	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	NIE* p=1,0

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie parametru RD=0,00 (95% CI: -0,03; 0,03)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 7.1.10.2. Rak podstawnokomórkowy

Stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania raka podstawnokomórkowego.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 145.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił rak podstawnokomórkowy w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	4 (0,9)	425	3 (0,7)	418	1,31 (0,29; 5,91)	NIE p=0,72

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.10.3. Czerniak złośliwy (w tym *in situ*)

Analiza danych wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania czerniaka złośliwego.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 146.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił czerniak złośliwy (w tym *in situ*) w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,00, 6,71)	NIE p=0,31

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.10.4. Choroba Bowena

Nie stwierdzono przypadków choroby Bowena w żadnej z grup po 24 miesiącach leczenia. Wykazano brak znamienności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 147.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła choroba Bowena w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Niemożliwe do obliczenia	NIE* 1,0

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie parametru RD=0,00 (95% CI: -0,005; 0,005)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.10.5. Rak piersi (w tym *in situ*)

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania raka piersi po 24 miesiącach.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 148.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił rak piersi (w tym *in situ*) w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	296	3 (0,7)	298	0,14 (0,01; 1,31)	NIE p=0,08

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.10.6. Rak macicy (stadium 0)

Brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami wykazano w stosunku do częstości występowania raka macicy po 24 miesiącach.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 149.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił rak macicy (stadium 0) w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	296	1 (0,2)	298	0,14 (0,00; 6,87)	NIE p=0,32

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.10.7. Rak endometrium

Brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami stwierdzono na podstawie analizy danych dotyczących częstości występowania raka endometrium.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 150.**
**Odsetek chorych, u których wystąpił rak endometrium w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	296	1 (0,2)	298	0,14 (0,00; 6,87)	NIE p=0,32

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.10.8. Rak prostaty

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania raka prostaty.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 151.**
**Odsetek chorych, u których wystąpił rak prostaty w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	129	1 (0,2)	120	0,13 (0,00; 6,34)	NIE p=0,30

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.11. Zaburzenia sercowo-naczyniowe i limfatyczne

##### 7.1.11.1. Blok przedsionkowo-komorowy

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania bloku przedsionkowo-komorowego I i II stopnia zarówno po 6, jak również po 24 miesiącach obserwacji.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 152.**
**Odsetek chorych, u których wystąpił blok przedsionkowo-komorowy I lub II stopnia w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		



Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	1 (1,8)	57	0 (0,0)	57	7,39 (0,15; 372,38)	NIE p=0,32
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	2 (0,5)	425	2 (0,5)	418	0,98 (0,14; 7,01)	NIE p=0,99
<b>Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)**	1 (1,8)	57	0 (0,0)	57	7,39 (0,15; 372,38)	NIE p=0,32
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,00; 6,71)	NIE p=0,31

\*prowadzący do przerwania udziału w badaniu; \*\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

### 7.1.11.2. Ciężki blok przedsionkowo-komorowy

Nie wykazano również różnicy pomiędzy fingolimodem w dawce 0,5 mg i placebo w zakresie częstości występowania ciężkiego bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia. Zdarzenie nie wystąpiło w żadnego chorego.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 153.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki blok przedsionkowo-komorowy II stopnia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0 (0,0)	57	0 (0,0)	57	Nieosiągalne do obliczenia	NIE* p=1,0

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie parametru RD=0,00 (95% CI: -0,03; 0,03)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010*

### 7.1.11.3. Bradykardia, arytmia bradykardyczna, zaburzenia rytmu zatokowego

Analiza częstości występowania bradykardii po 6 miesiącach oraz bradykardii, arytmii bradykardycznej i zaburzeń rytmu zatokowego po 24 miesiącach obserwacji nie wykazała istnienia znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 154.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła bradykardia w okresie 6 miesięcy oraz bradykardia, arytmia bradykardyczna, zaburzenia rytmu zatokowego w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Bradykardia</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	3 (5,3)	57	0 (0,0)	57	7,66 (0,78; 75,15)	NIE p=0,08
<b>Bradykardia, arytmia bradykardyczna, zaburzenia rytmu zatokowego</b>						
<i>FREEDOMS 201</i> (24 m-ce)	9 (2,1)	425	3 (0,7)	418	2,99 (0,80; 11,13)	NIE p=0,10

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.11.4. Ciężka bradykardia

W odniesieniu do częstości występowania ciężkiej bradykardii w obydwu okresach obserwacji również nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 155.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężka bradykardia w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	3 (5,3)	57	0 (0,0)	57	7,66 (0,78; 75,15)	NIE p=0,08
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	4 (0,9)	425	1 (0,2)	418	3,96 (0,44; 35,60)	NIE p=0,22

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.11.5. Leukopenia

W badaniu *Saida 2012* częstość występowania leukopenii była porównywalna w grupie fingolimodu i w grupie placebo. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Natomiast na podstawie wyników badania *FREEDOMS 2010* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę z częstości występowania leukopenii analizowanej. Iloraz szans wyniósł 12,12 (95% CI: 1,57; 93,60), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 12,12 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,03 (95% CI: 0,01; 0,04) obliczono parametr NNH, który wyniósł 33 (95% CI: 25; 100), co oznacza, że podanie 33 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku leukopenii w okresie 24 miesięcy.

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

#### Tabela 156.

**Odsetek chorych, u których wystąpiła leukopenia w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	1 (1,8)	57	0 (0,0)	57	7,39 (0,15; 372,38]	n/d	n/d	NIE p=0,32
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	12 (12,8)	425	1 (0,2)	418	12,12 (1,57; 93,60)	0,03 (0,01; 0,04)	33 (25; 100)	TAK p=0,02

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.11.6. Limfopenia

Limfopenia występowała z porównywalną częstością w obu grupach w badaniu *Saida 2012*.

W badaniu *FREEDOMS 2010* występowała ona istotnie częściej w grupie FINGO (na korzyść placebo). Iloraz szans wyniósł 7,61 (95% CI: 1,73; 33,49), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 7,61 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,03 (95% CI: 0,01; 0,05) obliczono parametr NNH, który wyniósł 33 (95% CI: 20; 100), co oznacza, że podanie 33 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku limfopenii w okresie 24 miesięcy.

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

**Tabela 157.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła limfopenia w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	1 (1,8)	57	0 (0,0)	57	7,39 (0,15; 372,38)	n/d	n/d	NIE p=0,32
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	15 (3,5)	425	2 (0,5)	418	7,61 (1,73; 33,49)	0,03 (0,01; 0,05)	33 (20; 100)	TAK p=0,007

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.11.7. Ciężka limfopenia

Brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami wykazano w zakresie częstości występowania ciężkiej limfopenii po 24 miesiącach.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 158.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężka limfopenia w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	425	0 (0,0)	418	Nieemożliwe do obliczenia	NIE* 1,0

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie parametru RD=0,00 (95% CI: -0,005; 0,005)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.11.8. Nadciśnienie tętnicze

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania nadciśnienia tętniczego po 24 miesiącach.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 159.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo	OR	IS
--	-------------------	---------	----	----

Badanie	Okres obserwacji	n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	
<b>FREEDOMS 2010</b> (24 m-ce)	24 m-ce	0 (0,0)	425	16 (3,8)	418	1,64 (0,87; 3,10)	NIE p=0,13

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.11.9. Ciężki zawał mięśnia sercowego

Analiza danych wykazała brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania ciężkiego zawału mięśnia sercowego.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 160.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki zawał mięśnia sercowego w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>FREEDOMS 2010</b> (24 m-ce)	26 (6,1)	425	2 (0,5)	418	0,13 (0,01; 2,13)	NIE p=0,15

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.12. Zaburzenia psychiatryczne

#### 7.1.12.1. Depresja

W odniesieniu do częstości występowania depresji nie wykazano istnienia znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 161.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła depresja w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>FREEDOMS 2010</b> (24 m-ce)	33 (7,8)	425	28 (6,7)	418	1,17 (0,70; 1,98)	NIE p=0,55

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.12.2. Ciężka depresja

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami stwierdzono w stosunku do częstości występowania ciężkiej depresji.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 162.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężka depresja w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	0 (0,0)	425	1 (0,2)	418	0,13 (0,00; 6,71)	NIE p=0,31

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.12.3. Bezsenność

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy fingolimodem w dawce 0,5 mg i placebo w odniesieniu do częstości występowania bezsenności po 24 miesiącach obserwacji.

Zestawienie danych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 163.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	21 (4,9)	425	25 (6,0)	418	0,82 (0,45; 1,48)	NIE p=0,51

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

## 7.1.13. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

### 7.1.13.1. Zmiana liczby limfocytów

Na podstawie wyników badania *Saida 2012* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby limfocytów po 6 miesiącach leczenia. Wykazano, że liczba limfocytów w grupie osób leczonych fingolimodem

spadła do  $0,46 \cdot 10^9/L$  podczas gdy w grupie przyjmującej placebo do  $1,67 \cdot 10^9/L$ . Wykazana różnica świadczy na niekorzyść fingolimodu.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 164.**

**Zmiana liczby limfocytów w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania Saida 2012; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Wartość początkowa</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	1,79 (0,42)	57	1,75 (0,55)	57	0,04 (-0,14; 0,22)	NIE p=0,66
<b>Wartość po 6 m-cach</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0,46 (0,18)	57	1,67 (0,56)	57	-1,21 (-1,36; -1,06)	TAK p<0,00001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

**7.1.13.2. Zmiana liczby neutrofilii**

W badaniu *Saida 2012* przedstawiono także dane dotyczące liczby neutrofilii w momencie rozpoczęcia badania, oraz w okresie 6 miesięcy leczenia.

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu. Natomiast w odniesieniu do wyników po 6 miesiącach terapii analiza wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść fingolimodu. Liczba neutrofilii w grupie leczonej fingolimodem wyniosła średnio  $2,85 \cdot 10^9/L$ , a w grupie przyjmującej placebo wynosiła średnio  $3,83 \cdot 10^9/L$ . Istotny statystycznie parametr MD jest równy  $-0,98$  (95% CI:  $-1,39$ ;  $-0,57$ ) i świadczy na niekorzyść fingolimodu.

Zestawienie szczegółowych danych przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 165.**
**Zmiana liczby neutrofilii w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania Saida 2012; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Wartość początkowa</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	3,8 (1,48)	57	3,59 (1,10)	57	0,21 (-0,27; 0,69)	NIE p=0,39
<b>Wartość po 6 m-cach</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	2,85 (1,08)	57	3,83 (1,16)	57	-0,98 (-1,39; -0,57)	TAK p<0,00001

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 7.1.13.3. Podwyższony poziom ALT (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)

W wyniku analizy danych z badania *Saida 2012* nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT).

Wykazano natomiast znamiennej statystycznie różnice pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 24 miesiącach obserwacji. Iloraz szans wyniósł 5,43 (95% CI: 2,39; 12,35), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 5,43 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,07 (95% CI: 0,04; 0,10) obliczono parametr NNH, który wyniósł 14 (95% CI: 10; 25), co oznacza, że podanie 14 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku podwyższonego poziomu ALT powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 24 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 166.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010* ; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	4 (7,0)	57	2 (3,5)	57	2,08 (0,36; 11,81)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NIE p=0,41
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	36 (8,5)	425	7 (1,7)	418	5,43 (2,39; 12,35)	0,07 (0,04; 0,10)	14 (10; 25)	TAK p<0,0001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.13.4. Podwyższony poziom ALT (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy)

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 6 miesiącach (badanie *Saida 2012*) i 24 miesiącach (badanie *FREEDOMS 2010*) obserwacji w stosunku do częstości występowania podwyższonego poziomu ALT powyżej 5 razy ponad górną granicę normy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 167.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 5 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0 (0,0)	57	2 (3,5)	57	0,13 (0,01; 2,15)	NIE p=0,16
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	8 (1,9)	425	4 (1,0)	418	1,99 (0,59; 6,64)	NIE p=0,27

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.13.5. Podwyższony poziom ALT (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy)

W badaniu *Saida 2012* nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 6 miesiącach obserwacji w stosunku do częstości występowania podwyższonego poziomu ALT powyżej 10 razy ponad górną granicę normy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 168.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 10 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0 (0,0)	57	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE p=1,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*

#### 7.1.13.6. Podwyższony poziom AST (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)

W wyniku analizy danych z badania *Saida 2012* nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (AST) powyżej 3 razy ponad górną granicę normy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 169.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	1 (1,8)	57	1 (1,8)	57	1,00 (0,06; 16,39)	NIE p=1,0

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

#### 7.1.13.7. Podwyższony poziom AST (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy)

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 6 miesiącach obserwacji w stosunku do częstości występowania podwyższonego poziomu AST powyżej 5 razy ponad górną granicę normy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 170.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 5 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań Saida 2012; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	0 (0,0)	57	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE p=1,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Saida 2012

#### 7.1.13.8. Podwyższony poziom AST (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy)

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 6 miesiącach obserwacji w stosunku do częstości występowania podwyższonego poziomu AST powyżej 10 razy ponad górną granicę normy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 171.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 10 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań Saida 2012; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	0 (0,0)	57	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE p=1,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Saida 2012

#### 7.1.13.9. Podwyższony poziom GGT (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)

W wyniku analizy danych z badania Saida 2012 stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania podwyższonego poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT). Różnica jest znamiennej statystycznie na niekorzyść fingolimodu.

W odniesieniu do częstości występowania zdarzenia iloraz szans wyniósł 11,91; 95% CI: 1,47; 96,51), co oznacza że szansa wystąpienia podwyższonego (powyżej 3 razy

ponad górną granicę normy) poziomu GGT w grupie badanej jest 11,91 razy większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Na podstawie istotnego statystycznie parametru RD równego 0,16 (95% CI: 0,05; 0,26) obliczono parametr NNH, który wyniósł 7 (95% CI: 4; 20), co oznacza, że podanie 7 chorym fingolimodu zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku działania niepożądanego w okresie 6 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 172.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom GGT powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b><i>Saida 2012</i> (6 m-cy)</b>	10 (17,9)	57	1 (1,8)	57	11,91 (1,47; 96,51)	0,16 (0,05; 0,26)	7 (4; 20)	TAK p=0,003

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

#### 7.1.13.10. Podwyższony poziom GGT (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy)

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 6 miesiącach obserwacji w stosunku do częstości występowania podwyższonego powyżej 5 razy ponad górną granicę normy poziomu GGT.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 173.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom GGT powyżej 5 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b><i>Saida 2012</i> (6 m-cy)</b>	6 (10,7)	57	1 (1,8)	57	6,59 (0,77; 56,60)	NIE p=0,09

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 7.1.13.11. Podwyższony poziom GGT (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy)

Brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 6 miesiącach obserwacji w stosunku do częstości występowania podwyższonego poziomu GGT powyżej 10 razy ponad górną granicę normy wykazano na podstawie danych przedstawionych w badaniu *Saida 2012*.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

#### Tabela 174.

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom GGT powyżej 10 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	1 (1,8)	57	0 (0,0)	57	7,39 (0,15; 372,38)	NIE p=0,32

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 7.1.13.12. Podwyższony poziom bilirubiny (powyżej górnej granicy normy)

W wyniku analizy danych z badania *Saida 2012* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania podwyższonego poziomu bilirubiny.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

#### Tabela 175.

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom bilirubiny powyżej górnej granicy normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	5 (8,9)	57	4 (7,0)	57	1,27 (0,32; 5,01)	NIE p=0,73

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 7.1.13.13. Podwyższony poziom bilirubiny (powyżej 2 razy ponad górną granicę normy)

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 6 miesiącach obserwacji w stosunku do częstości występowania podwyższonego poziomu bilirubiny powyżej 2 razy ponad górną granicę normy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

#### Tabela 176.

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom bilirubiny powyżej 2 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0 (0,0)	57	0 (0,0)	57	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE p=1,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*

### 7.1.13.14. Zaburzenia funkcji wątroby na podstawie wyników badań laboratoryjnych

Na podstawie analizy statystycznej dotyczącej porównania częstości występowania zaburzeń funkcji wątroby stwierdzanych na podstawie badań laboratoryjnych wykazano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść placebo, zarówno po 6, jak również po 24 miesiącach obserwacji.

Parametr OR dla danych dotyczących 6 miesięcy obserwacji wyniósł 4,80 (95% CI: 1,28; 18,07), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 4,80 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,16 (95% CI: 0,04; 0,28) obliczono parametr NNH, który wyniósł 6 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że podanie 6 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku zaburzeń funkcji wątroby stwierdzanych na podstawie wyników badań laboratoryjnych w okresie 6 miesięcy.

Iloraz szans dla danych dotyczących 24 miesięcy obserwacji wyniósł 3,54 (95% CI: 2,12; 5,90), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 3,54 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,11 (95% CI: 0,07; 0,15) obliczono parametr NNH, który wyniósł 9 (95% CI: 6; 14), co oznacza, że podanie 9 choremu fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku zaburzeń funkcji wątroby stwierdzanych na podstawie wyników badań laboratoryjnych w okresie 24 miesięcy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 177.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia funkcji wątroby (na podstawie badań laboratoryjnych) w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	12 (21,1)	57	3 (5,3)	57	4,80 (1,28; 18,07)	0,16 (0,04; 0,28)	6 (3; 25)	TAK p=0,02
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	67 (15,8)	425	21 (5,0)	418	3,54 (2,12; 5,90)	0,11 (0,07; 0,15)	9 (6; 14)	TAK p<0,00001

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.13.15. Podwyższony poziom enzymów wątrobowych

W odniesieniu do częstości występowania podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych iloraz szans wyniósł 3,54 (95% CI: 2,12; 5,90), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 3,54 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,11 (95% CI: 0,07; 0,15) obliczono parametr NNH, który wyniósł 9 (95% CI: 6; 14), co oznacza, że podanie 9 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku zapalenia oskrzeli w okresie 24 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 178.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom enzymów**

**wątrobowych w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania FREEDOMS 2010; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	67 (15,8)	425	21 (5,0)	418	3,54 (2,12; 5,90)	0,11 (0,07; 0,15)	9 (6; 14)	TAK p<0,00001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania FREEDOMS 2010

**7.1.13.16. Ciężki podwyższony poziom enzymów wątrobowych**

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do częstości występowania ciężkiego podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 179.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki podwyższony poziom enzymów wątrobowych w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania FREEDOMS 2010; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	0 (0,0)	425	1 (0,0)	418	0,13 (0,00; 6,71)	NIE p=0,31

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania FREEDOMS 2010

**7.1.13.17. Hipercholesterolemia**

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami stwierdzono w zakresie częstości występowania hipercholesterolemii.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 180.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła hipercholesterolemia w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania FREEDOMS 2010; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	24 (5,6)	425	26 (6,2)	418	0,90 (0,51; 1,60)	NIE p=0,72

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania FREEDOMS 2010



## 7.1.14. Utrata chorych z badania

### 7.1.14.1. Utrata chorych z badania z powodu działań niepożądanych (I)

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy fingolimodem w dawce 0,5 mg i placebo badaniach *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010* stwierdzono także w zakresie częstości występowania działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu bądź ukończenia badania lecz przedwczesnego zaprzestania terapii.

W badaniu *FREEDOMS 2010* istotną statystycznie różnicę na korzyść fingolimodu obserwowano jedynie w przypadku w przypadku podgrup chorych:

- leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
- leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
- leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej
- u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 181.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

	Fingolimod 0,5 mg	Placebo	OR	IS
--	----------------------	---------	----	----

Badanie	n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	
<b>Saida 2012 (6 m-cy)*</b>	6 (10,5)	57	3 (5,3)	57	2,12 (0,50; 8,92)	NIE p=0,31

\*w badaniu podano, że żaden przypadek nie był spowodowany bradykardią

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

**Tabela 182.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wynik ogółem</b>								
<b><i>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</i></b>	13 (3,1)	425	18 (4,3)	418	0,70 (0,34; 1,45)	n/d	n/d	NIE p=0,34
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania</b>								
<b><i>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</i></b>	0 (0,0)	84	6 (7,5)	80	0,12 (0,02; 0,61)	-0,07 (-0,14; -0,01)	15 (8; 100)	TAK p=0,01
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>								
<b><i>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</i></b>	1 (1,1)	90	6 (7,6)	79	0,14 (0,02; 1,16)	n/d	n/d	NIE p=0,07
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>								
<b><i>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</i></b>	1 (1,0)	96	6 (6,3)	95	0,16 (0,02; 1,32)	n/d	n/d	NIE p=0,09
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania</b>								
<b><i>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</i></b>	0 (0,0)	57	4 (7,7)	52	0,12 (0,02; 0,85)	-0,08 (-0,16; 0,002)	n/d	TAK p=0,03
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>								

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	0 (0,0)	60	4 (7,4)	54	0,11 (0,02; 0,84)	-0,07 (-0,15; 0,002)	n/d	TAK p=0,03
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>								
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	0 (0,0)	64	4 (6,5)	62	0,12 (0,02; 0,91)	-0,06 (-0,13; 0,003)	n/d	TAK p=0,04

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

**Tabela 183.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu lub ukończenia badania, lecz wcześniejszego zaprzestania terapii w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Wynik ogółem</b>						
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	15 (3,5)	425	24 (5,7)	418	0,60 (0,31; 1,16)	NIE p=0,13
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania</b>						
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	2 (2,4)	84	8 (10,0)	80	0,22 (0,05; 1,07)	NIE p=0,06
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	2 (2,2)	90	6 (7,6)	79	0,28 (0,05; 1,41)	NIE p=0,12
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	2 (2,1)	96	8 (8,4)	95	0,23 (0,05; 1,12)	NIE p=0,07

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	2 (3,5)	57	5 (9,6)	52	0,34 (0,06; 1,84)	NIE p=0,21
Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	2 (3,3)	60	4 (7,4)	54	0,43 (0,08; 2,45)	NIE p=0,34
Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie						
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	2 (3,1)	64	5 (8,1)	62	0,37 (0,07; 1,97)	NIE p=0,24

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

#### 7.1.14.2. Utrata chorych z badania z powodu działań niepożądanych (II)

W badaniu *FREEDOMS 2010* przedstawiono również dane dotyczące częstości utraty chorych z badania z powodu działań niepożądanych, definiowanej jako utraty z powodu wystąpienia działania niepożądanego będącego pierwszo- lub drugorzędową przyczyną zaprzestania stosowania leku. Wykazano, że z badania utracono z tego powodu 7,5% chorych z grupy chorych leczonych fingolimodem oraz 7,7% chorych leczonych placebo. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 184.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	32 (7,5)	425	32 (7,7)	418	0,98 (0,59; 1,64)	NIE p=0,94

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 7.1.14.3. Utrata chorych z badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości utraty z badania z powodu nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych w badaniu *Saida 2012*.

Analizie poddano także dane z badania *FREEDOMS 2010*. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, na korzyść placebo. Iloraz szans wyniósł 9,02 (95% CI: 1,14; 71,53), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego zdarzenia w grupie badanej stanowi 9,02 tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD (RD=0,02; 95% CI: 0,004; 0,03) obliczono NNH, które wyniosło 50 (95% CI: 33; 250), co oznacza, że podanie 50 chorym fingolimodu zamiast placebo wiąże się z wystąpieniem przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u jednego dodatkowego chorego, w okresie 24 miesięcy.

Ponadto istotną statystycznie różnicę pomiędzy fingolimodem i placebo zaobserwowano w podgrupach chorych:

- leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania;
- u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie;
- u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 185.**
**Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (funkcje wątroby) w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania Saida 2012; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	3 (5,3)	57	2 (3,5)	57	1,53 (0,25; 9,51)	NIE p=0,65

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*
**Tabela 186.**
**Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wynik ogółem</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	9 (2,1)	425	1 (0,2)	418	9,02 (1,14; 71,53)	0,02 (0,004; 0,03)	50 (33; 250)	TAK p=0,04
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	4 (4,8)	84	0 (0,0)	80	7,31 (1,01; 52,87)	0,05 (-0,003; 0,10)	n/d	TAK p=0,05
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	4 (4,4)	90	0 (0,0)	79	6,77 (0,93; 49,10)	n/d	n/d	NIE p=0,06
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	4 (4,2)	96	0 (0,0)	95	7,55 (1,05; 54,44)	0,04 (-0,003; 0,09)	n/d	TAK p=0,04
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>								

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	4 (7,0)	57	0 (0,0)	52	7,15 (0,98; 52,29)	n/d	n/d	NIE p=0,05
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>								
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	4 (6,7)	60	0 (0,0)	54	7,04 (0,96; 51,47)	n/d	n/d	NIE p=0,05
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>								
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	4 (6,3)	64	0 (0,0)	62	7,52 (1,03; 54,67)	0,06 (-0,003; 0,13)	n/d	TAK p<0,05

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania FREEDOMS 2010

Podobnie analiza odsetka chorych, którzy nie ukończyli badania lub ukończyli badanie lecz przedwcześnie zaprzestali leczenia z powodu z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wykazała istotną statystycznie przewagę placebo. Iloraz szans wyniósł 4,08 (95% CI: 1,52; 10,97), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego zdarzenia w grupie badanej stanowi 4,08 tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD (RD=0,04; 95% CI: 0,01; 0,06) obliczono NNH, które wyniosło 25 (95% CI: 16; 100), co oznacza, że podanie 25 chorym fingolimodu zamiast placebo wiąże się z wystąpieniem przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu lub ukończenia badania lecz wcześniejszego zaprzestania terapii z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u jednego dodatkowego chorego, w okresie 24 miesięcy.

Istotną statystycznie różnicę wykazano także w przypadku podgrup chorych:

- leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie

włączania do badania: OR=7,29 (95% CI: 1,22; 43,56); NNH=11 (95% CI: 5; 100);

- leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej: OR=7,17 (95% CI: 1,20; 42,83); NNH=12 (95% CI: 6; 100);
- u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie: OR=7,64 (95% Ci: 1,29; 45,42); NNH=12 (95% CI: 6; 100).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 187.**

**Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania lub ukończyli badanie lecz przedwcześnie zaprzestali leczenia z powodu z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wynik ogółem</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	20 (4,7)	425	5 (1,2)	418	4,08 (1,52; 10,97)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (16; 100)	TAK p=0,005
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	5 (6,0)	84	1 (1,3)	80	5,00 (0,57; 43,77)	n/d	n/d	NIE p=0,15
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	6 (6,7)	90	1 (1,3)	79	5,57 (0,66; 47,32)	n/d	n/d	NIE p=0,12
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>								
<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	6 (6,3)	96	1 (1,1)	95	6,27 (0,74; 53,08)	n/d	n/d	NIE p=0,09



Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>								
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	5 (8,8)	57	0 (0,0)	52	7,29 (1,22; 43,56)	0,09 (0,01; 0,17)	11 (5; 100)	TAK p=0,03
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>								
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	5 (8,3)	60	0 (0,0)	54	7,17 (1,20; 42,83)	0,08 (0,01; 0,16)	12 (6; 100)	TAK p=0,03
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>								
<b>FREEDOMS 2010 (24 m-ce)</b>	5 (7,8)	64	0 (0,0)	62	7,64 (1,29; 45,42)	0,08 (0,01; 0,15)	12 (6; 100)	TAK p=0,03

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania FREEDOMS 2010

## 7.2. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa fingolimodu względem placebo

Jakość dowodów naukowych przedstawionych w analizie została oceniona w skali GRADE (Tabela 137).

Analizę bezpieczeństwa fingolimodu względem placebo przeprowadzono na podstawie wyników dwóch badań: jednego, randomizowanego i podwójnie zaślepionego badania *FREEDOMS 2010*, w którym dane zbierano przez 24 miesiące oraz doniesienia konferencyjnego *Saida 2012*, w którym przedstawiono wyniki dotyczące 6 miesięcy obserwacji.

Wyniki z tych badań można odnieść do populacji docelowej. Zgodność wyników nie była analizowana ponieważ ich nie kumulowano. Jakość dowodów naukowych pochodzących z badania *FREEDOMS 2010* została oceniona jako wysoka. Natomiast jakość dowodów naukowych pochodzących z doniesienia konferencyjnego *Saida 2012* oceniono jako średnią. Wagę wszystkich punktów końcowych oceniono jako krytyczną.

Należy zauważyć, że w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie przedstawiono danych w podgrupach chorych wcześniej leczonych i nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby, z wyjątkiem danych dotyczących przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu.

W przypadku zdecydowanej większości punktów końcowych nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami w częstości występowania działań niepożądanych. Jedynie w nielicznych przypadkach (zapalenie oskrzeli, biegunka, ból pleców, leukopenia, limfopenia, podwyższony poziom ALT, zaburzenia funkcji wątroby stwierdzone na podstawie badań laboratoryjnych oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych oraz odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania lub nie ukończyli leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych) stwierdzona została przewaga placebo nad fingolimodem.

Szczegółowe zestawienie uzyskanych wyników wraz z ich oceną w skali GRADE przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 188.**  
**Podsumowanie wyników bezpieczeństwa fingolimodu 0,5 mg względem placebo**

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
<b>Działania niepożądane ogółem</b>								
Działania niepożądane ogółem	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,77 (0,91; 8,47)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,34 (0,77; 2,32)	Wysoka	Krytyczna
Ciężkie działania niepożądane ogółem	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,73 (0,39; 7,61)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,73 (0,48; 1,11)	Wysoka	Krytyczna
<b>Infekcje</b>								
Infekcje ogółem	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,43 (0,68; 3,00)	Wysoka	Krytyczna
Ciężkie infekcje ogółem	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,03; 0,03)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Infekcja górnych dróg oddechowych	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,44 (0,68; 3,04)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,98 (0,75; 1,28)	Wysoka	Krytyczna
Zapalenie nosogardzieli	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,45 (0,68; 3,11)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,98 (0,72; 1,32)	Wysoka	Krytyczna
Zapalenie zatok	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,00 (0,19; 5,18)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,48 (0,81; 2,70)	Wysoka	Krytyczna
Zapalenie gardła	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,11 (0,63; 1,96)	Wysoka	Krytyczna
Zapalenie śluzówki nosa	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,98 (0,55; 1,74)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Infekcja wirusem grypy	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,37 (0,89; 2,10)	Wysoka	Krytyczna
Infekcja dolnych dróg oddechowych	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,39 (0,15; 372,38)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,68 (1,00; 2,81)	Wysoka	Krytyczna
Zapalenie płuc	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,31 (0,29; 5,91)	Wysoka	Krytyczna
Infekcja wirusem opryszczki	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,13 (0,01; 2,15)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,11 (0,68; 1,82)	Wysoka	Krytyczna
Zakażenie dróg moczowych	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,69 (0,43; 1,09)	Wysoka	Krytyczna
Zapalenie oskrzeli	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,39 (0,15; 372,38)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=2,34 (1,25; 4,36)	NNH=25 (12,5; 100)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Ciężkie zakażenie dróg moczowych	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,29 (0,45; 116,68)	Wysoka	Krytyczna
<b>Zaburzenia ze strony układu nerwowego</b>								
Ból głowy	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,27 (0,32; 5,01)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,13 (0,82; 1,55)	Wysoka	Krytyczna
Zawroty głowy	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=4,23 (0,46; 39,04)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,35 (0,77; 2,36)	Wysoka	Krytyczna
Zawroty głowy (vertigo)	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,84 (0,44; 1,59)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Parastezje	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,27 (0,68; 2,39)	Wysoka	Krytyczna
<b>Ciężkie zaburzenia ze strony układu nerwowego</b>								
Ciężki ból głowy	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,005; 0,005)	Wysoka	Krytyczna
Ciężka padaczka	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (0,005; 0,005)	Wysoka	Krytyczna
Rzut SM	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,96 (0,44; 35,60)	Wysoka	Krytyczna
<b>Zaburzenia ogólnoustrojowe i metaboliczne</b>								
Obrzęk płamki żółtej	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,03; 0,03)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,005; 0,005)	Wysoka	Krytyczna
Zmęczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,06 (0,69; 1,62)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Wzrost masy ciała	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,61 (0,31; 1,22)	Wysoka	Krytyczna
Złe samopoczucie	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,66 (0,78; 75,15)	Wysoka	Krytyczna
Gorączka	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,48 (0,08; 2,74)	Wysoka	Krytyczna
Ciężki ból w klatce piersiowej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,98 (0,36; 10,85)	Wysoka	Krytyczna
Ciężki obrzęk płamki żółtej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,005; 0,005)	Wysoka	Krytyczna
Ciężkie poronienie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,14 (0,01; 1,31)	Wysoka	Krytyczna
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>								
Próchnica zębów	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,11 (0,31; 30,84)	Wysoka	Krytyczna



Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>								
Biegunka	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,00 (0,19; 5,18)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=1,66 (1,04; 2,66)	NNH=25 (13; 200)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zaparcia	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=4,23 (0,46; 39,04)	Wysoka	Krytyczna
Nudności	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,08 (0,36; 11,81)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,04 (0,65; 1,68)	Wysoka	Krytyczna
Zapalenie błony śluzowej żołądka	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,52 (0,46; 121,76)	Wysoka	Krytyczna
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</b>								
Ból pleców	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=1,79 (1,11; 2,89)	NNH=20 (12; 100)	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Ból kończyn	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,98 (0,57; 1,69)	Wysoka	Krytyczna
Ból stawów	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,89 (0,53; 1,48)	Wysoka	Krytyczna
Ciężki ból pleców	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,97 (0,18; 21,83)	Wysoka	Krytyczna
Międzykręgowo wysunięcie dysku	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,13 (0,01; 2,13)	Wysoka	Krytyczna
<b>Zaburzenia skóry</b>								
Wysypka skórna	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,65 (0,11; 4,07)	Wysoka	Krytyczna
Grzybica stóp	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,53 (0,25; 9,51)	Wysoka	Krytyczna
<b>Zaburzenia układu oddechowego</b>								
Kaszel	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,27 (0,79; 2,04)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Duszność	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,59 (0,88; 2,88)	Wysoka	Krytyczna
Ból jamy ustnej i gardła	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,98 (0,58; 1,67)	Wysoka	Krytyczna
<b>Nowotwory</b>								
Nowotwory ogółem	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,03; 0,03)	Wysoka	Krytyczna
Rak podstawnokomórkowy	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,31 (0,29; 5,91)	Wysoka	Krytyczna
Czerniak złośliwy (w tym <i>in situ</i> )	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,13 (0,00; 6,71)	Wysoka	Krytyczna
Choroba Bowena	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,005; 0,005)	Wysoka	Krytyczna
Rak piersi (w tym <i>in situ</i> )	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,14 (0,01; 1,31)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Rak macicy (stadium 0)	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,14 (0,00; 6,87)	Wysoka	Krytyczna
Rak endometrium	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,14 (0,00; 6,87)	Wysoka	Krytyczna
Rak prostaty	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,13 (0,00; 6,34)	Wysoka	Krytyczna
<b>Zaburzenia sercowo-naczyniowe i limfatyczne</b>								
Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,39 (0,15; 372,38)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,98 (0,14; 7,01)	Wysoka	Krytyczna
Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,39 (0,15; 372,38)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,13 (0,00; 6,71)	Wysoka	Krytyczna
Ciężki blok przedsionkowo-komorowy II stopnia	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,03; 0,03)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Bradykardia	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,66 (0,78; 75,15)	Wysoka	Krytyczna
Bradykardia, arytmia bradykardyczna, zaburzenia rytmu zatokowego	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,99 (0,80; 11,13)	Wysoka	Krytyczna
Ciężka bradykardia	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,66 (0,78; 75,15)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,96 (0,44; 35,60)	Wysoka	Krytyczna
Leukopenia	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,39 (0,15; 372,38]	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=12,12 (1,57; 93,60)	NNH=0,03 (0,01; 0,04)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Limfopenia	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,39 (0,15; 372,38]	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=7,61 (1,73; 33,49)	NNH=0,03 (0,01; 0,05)	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Ciężka limfopenia	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,005; 0,005)	Wysoka	Krytyczna
Nadciśnienie tętnicze	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,64 (0,87; 3,10)	Wysoka	Krytyczna
Ciężki zawał mięśnia sercowego	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,13 (0,01; 2,13)	Wysoka	Krytyczna
<b>Zaburzenia psychiczne</b>								
Depresja	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,17 (0,70; 1,98)	Wysoka	Krytyczna
Ciężka depresja	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,13 (0,00; 6,71)	Wysoka	Krytyczna
Bezsenna	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,82 (0,45; 1,48)	Wysoka	Krytyczna
<b>Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych</b>								
Zmiana liczby limfocytów – wartość po 6 m-cach	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	MD=-1,21 (-1,36; -1,06)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Zmiana liczby neutrofilii – wartość po 6 m-cach	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	MD=-0,98 (-1,39; -0,57)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Podwyższony poziom ALT (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,08 (0,36; 11,81)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=5,43 (2,39; 12,35)	NNH=14 (10; 25)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Podwyższony poziom ALT (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy)	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,13 (0,01; 2,15)	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,99 (0,59; 6,64)	Wysoka	Krytyczna
Podwyższony poziom ALT (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy)	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,03; 0,03)	Wysoka	Krytyczna
Podwyższony poziom AST (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,00 (0,06; 16,39)	Wysoka	Krytyczna
Podwyższony poziom AST (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy)	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,03; 0,03)	Wysoka	Krytyczna
Podwyższony poziom AST (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy)	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,03; 0,03)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)			
Podwyższony poziom GGT (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	OR=11,91 (1,47; 96,51)	NNH=7 (4; 20)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Podwyższony poziom GGT (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy)	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=6,59 (0,77; 56,60))	Wysoka	Krytyczna
Podwyższony poziom GGT (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy)	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,39 (0,15; 372,38)	Wysoka	Krytyczna
Podwyższony poziom bilirubiny (powyżej górnej granicy normy)	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,27 (0,32; 5,01)	Wysoka	Krytyczna
Podwyższony poziom bilirubiny (powyżej 2 razy ponad górną granicę normy)	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,03; 0,03)	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia funkcji wątroby na podstawie wyników badań laboratoryjnych	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	OR=4,80 (1,28; 18,07)	NNH=6 (3; 25)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=3,54 (2,12; 5,90)	NNH=9 (6; 14)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=3,54 (2,12; 5,90)	NNH=9 (6; 14)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Ciężki podwyższony poziom enzymów wątrobowych	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,13 (0,00; 6,71)	Wysoka	Krytyczna



Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Hiperholesterolemia	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,90 (0,51; 1,60)	Wysoka	Krytyczna
<b>Utrata chorych z badania</b>								
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych (I)	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,12 (0,50; 8,92)	Wysoka	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych (I) – wynik ogółem	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,70 (0,34; 1,45)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych (I) – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=0,12 (0,02; 0,61)	15 (8; 100)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych (I) – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,14 (0,02; 1,16)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych (I) – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,16 (0,02; 1,32)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych (I) – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=0,12 (0,02; 0,85)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych (I) – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=0,11 (0,02; 0,84)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych (I) – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	OR=0,12 (0,02; 0,91)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych (I) – wynik ogółem	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,60 (0,31; 1,16)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych (I) – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,22 (0,05; 1,07)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych (I) – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,28 (0,05; 1,41)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych (I) – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,23 (0,05; 1,12)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych (I) – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,34 (0,06; 1,84)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych (I) – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,43 (0,08; 2,45)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych (I) – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,37 (0,07; 1,97)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych (II)	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,98 (0,59; 1,64)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – wynik ogółem	<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,53 (0,25; 9,51)	Średnia	Krytyczna
	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=9,02 (1,14; 71,53)	NNH=50 (33; 250)	n/d	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=7,31 (1,01; 52,87)	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=6,77 (0,93; 49,10)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=7,55 (1,05; 54,44)	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,15 (0,98; 52,29)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,04 (0,96; 51,47)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=7,52 (1,03; 54,67)	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna



Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – wynik ogółem	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=4,08 (1,52; 10,97)	NNH=25 (16; 100)	n/d	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=5,00 (0,57; 43,77)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=5,57 (0,66; 47,32)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=6,27 (0,74; 53,08)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=7,29 (1,22; 43,56)	NNH=11 (5; 100)	n/d	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść PLC		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość dowodów w skali GRADE	Waga punktu końcowego
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=7,17 (1,20; 42,83)	NNH=12 (6; 100)	n/d	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>FREEDOMS 2010</i> (24 m-ce)	n/d	n/d	OR=7,64 (1,29; 45,42)	NNH=12 (6; 100)	n/d	Średnia	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010*

## 7.3. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m.

W badaniu *TRANSFORMS 2010* oceniona została częstość występowania działań niepożądanych. Wyszczególniono te z nich, które kwalifikowane były jako ciężkie oraz te, które doprowadzały do zaprzestania przyjmowania leku.

### 7.3.1. Działania niepożądane w ujęciu ogólnym

#### 7.3.1.1. Działania niepożądane ogółem

Działania niepożądane ogółem występowała istotnie częściej w grupie poddanej terapii interferonem beta-1a. Iloraz szans wyniósł 0,56 (95% CI: 0,36; 0,87), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej stanowi 56% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego -0,06 (95% CI: -0,10; -0,01) obliczono parametr NNT, który wyniósł 17 (95% CI: 10; 100), co oznacza, że należy podać 17 chorym fingolimod w dawce 0,5 mg zamiast interferonu beta-1a, aby uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku działania niepożądanego w okresie 12 miesięcy.

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

**Tabela 189.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	369 (86,0)	429	395 (91,6)	431	0,56 (0,36; 0,87)	-0,06 (-0,10; -0,01)	17 (10; 100)	TAK p=0,009

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 7.3.1.2. Działania niepożądane ogółem prowadzące do zaprzestania przyjmowania leku

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą FINGO a interferonem beta-1a i.m. pod względem częstości występowania działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania przyjmowania leku.

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

**Tabela 190.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zaprzestania przyjmowania leku w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	24 (5,6)	429	16 (3,7)	431	1,54 (0,80; 2,94)	NIE p=0,19

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.1.3. Ciężkie działania niepożądane ogółem

Ciężkie działania niepożądane występowały także z porównywalną częstością (poniżej 10%) w obu grupach. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy nimi.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 191.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	30 (7,0)	429	25 (5,8)	431	1,22 (0,71; 2,11)	NIE p=0,48

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.2. Infekcje

W badaniu *TRANSFORMS 2010* podano dane na temat częstości występowania infekcji. Wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wszystkich analizowanych zdarzeń z tej grupy.

Poza zapaleniem nosogardzieli, którą stwierdzono u około 20% chorych w każdej z grup, pozostałe wymienione w tabeli poniżej infekcje występowały z częstością poniżej 10%.

#### 7.3.2.1. Zapalenie nosogardzieli

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zapalenia nosogardzieli.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

#### Tabela 192.

**Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	88 (20,5)	429	88 (20,4)	431	1,01 (0,72; 1,40)	NIE p=0,97

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

#### 7.3.2.2. Infekcje górnych dróg oddechowych

Stwierdzono brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 193.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	31 (7,2)	429	27 (6,3)	431	1,17 (0,68; 1,99)	NIE p=0,57

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.2.3. Grypa

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania grypy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli

**Tabela 194.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła grypa w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	29 (6,8)	429	32 (7,4)	431	0,90 (0,54; 1,52)	NIE p=0,70

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.2.4. Infekcja wirusem opryszczki

Na podstawie analizy danych nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania infekcji wirusem opryszczki.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 195.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła infekcja wirusem opryszczki w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	9 (2,1)	429	12 (2,8)	431	0,75 (0,31; 1,79)	NIE p=0,52

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.2.5. Ciężka infekcja wirusem opryszczki

Nie odnotowano także różnicy istotnej statystycznie pod względem częstości występowania ciężkiej infekcji wirusem opryszczki.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli

**Tabela 196.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężka infekcja wirusem opryszczki w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	1 (0,2)	429	1 (0,2)	431	1,00 (0,06; 16,11)	NIE p=1,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.3. Zaburzenia ze strony układu nerwowego

#### 7.3.3.1. Ból głowy

Nie odnotowano także różnicy istotnej statystycznie pod względem częstości występowania bólu głowy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 197.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	99 (23,1)	429	88 (20,4)	431	1,17 (0,85; 1,62)	NIE p=0,34

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.3.2. Zawroty głowy

Nie odnotowano także różnicy istotnej statystycznie pod względem częstości występowania zawrotów głowy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli

**Tabela 198.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	24 (5,6)	429	21 (4,9)	431	1,16 (0,63; 2,11)	NIE p=0,63

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.4. Zaburzenia ogólnoustrojowe

#### 7.3.4.1. Zmęczenie

Wykazano brak różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami pod względem częstości występowania zmęczenia.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 199.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	44 (10,3)	429	45 (10,4)	431	0,98 (0,63; 1,52)	NIE p=0,93

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.4.2. Gorączka

Wykazano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania gorączki.

Iloraz szans wyniósł 0,20 (95% CI: 0,12; 0,34), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej stanowi 20% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego -0,14 (95% CI: -0,18; -0,10) obliczono parametr NNT, który wyniósł 8 (95% CI: 6; 10), co oznacza, że należy podać 8 chorym fingolimod w dawce 0,5 mg zamiast interferonu beta-1a, aby uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku gorączki w okresie 12 miesięcy.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

**Tabela 200.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	18 (4,2)	429	77 (17,9)	431	0,20 (0,12; 0,34)	-0,14 (-0,18; -0,10)	8 (6; 10)	TAK p<0,00001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.4.3. Objawy grypopodobne

Analiza statystyczna wykazała znamiennej różnicę pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania objawów grypopodobnych.

Iloraz szans wyniósł 0,06 (95% CI: 0,04; 0,11), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej stanowi 6% tej szansy w grupie kontrolnej. Na

podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego -0,33 (95% CI:-0,38; -0,29) obliczono parametr NNT, który wyniósł 4 (95% CI: 3; 4), co oznacza, że należy podać 4 chorym fingolimod w dawce 0,5 mg zamiast interferonu beta-1a, aby uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku objawów grypopodobnych w okresie 12 miesięcy.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

**Tabela 201.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły objawy grypopodobne w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	15 (3,5)	429	159 (36,9)	431	0,06 (0,04; 0,11)	-0,33 (-0,38; -0,29)	4 (3; 4)	TAK p<0,00001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.5. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

#### 7.3.5.1. Biegunka

Wykazano brak różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami pod względem częstości występowania biegunki.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 202.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	32 (7,5)	429	21 (4,9)	431	1,57 (0,89; 2,78)	NIE p=0,12

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

#### 7.3.5.2. Nudności

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania nudności.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 203.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły nudności w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	40 (9,3)	429	29 (6,7)	431	1,43 (0,87; 2,35)	NIE p=0,16

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 7.3.6. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

#### 7.3.6.1. Ból pleców

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania bólu pleców.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 204.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły bóle pleców w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	26 (6,1)	429	23 (5,3)	431	1,14 (0,64; 2,04)	NIE p=0,65

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

#### 7.3.6.2. Ból kończyn

Wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania bólu kończyn.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 205.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły bóle kończyn w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta-1a i.m.	OR	IS

Badanie	n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	
<b>TRANSFORMS 2010</b> (12 m-cy)	21 (4,9)	429	28 (6,5)	431	0,74 (0,41; 1,33)	NIE p=0,31

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 7.3.6.3. Ból stawów

Analiza statystyczna wykazała znamiennej różnicę pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania bólu stawów.

Iloraz szans wyniósł 0,49 (95% CI: 0,24; 0,99), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej stanowi 49% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego -0,03 (95% CI: -0,05; -0,001) obliczono parametr NNT, który wyniósł 34 (95% CI: 20; 1 000), co oznacza, że należy podać 34 chorym fingolimod w dawce 0,5 mg zamiast interferonu beta-1a, aby uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku bólu stawów w okresie 12 miesięcy.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

**Tabela 206.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły bóle stawów w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>TRANSFORMS 2010</b> (12 m-cy)	12 (2,8)	429	24 (5,6)	431	0,49 (0,24; 0,99)	-0,03 (-0,05; - 0,001)	34 (20; 1 000)	TAK p=0,05

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 7.3.6.4. Ból mięśni

Analiza statystyczna wykazała znamiennej różnicę pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania bólu mięśni.

Iloraz szans wyniósł 0,30 (95% CI: 0,16; 0,55), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej stanowi 30% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego -0,07 (95% CI: -0,10; -0,04) obliczono parametr NNT, który wyniósł 15 (95% CI: 10; 25), co oznacza,

że należy podać 15 chorym fingolimod w dawce 0,5 mg zamiast interferonu beta-1a, aby uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku bólu mięśni w okresie 12 miesięcy.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

**Tabela 207.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły bóle mięśni w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	14 (3,3)	429	44 (10,2)	431	0,30 (0,16; 0,55)	-0,07 (-0,10; -0,04)	15 (10; 25)	TAK p=0,0001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.7. Zaburzenia układu oddechowego

#### 7.3.7.1. Kaszel

Wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania kaszlu.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 208.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił kaszel w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	20 (4,7)	429	16 (3,7)	431	1,27 (0,65; 2,48)	NIE p=0,49

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

#### 7.3.7.2. Duszność

Wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania duszności.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 209.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły duszności w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	8 (1,9)	429	7 (1,6)	431	1,15 (0,41; 3,20)	NIE p=0,79

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.7.3. Ciężkie duszności

Wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania ciężkich duszności.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 210.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie duszności w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	0 (0,0)	429	0 (0,0)	431	Nieemożliwe do obliczenia	NIE* p=1,0

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie parametru RD=0,00 (95% CI: -0,005; 0,005)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.8. Nowotwory

#### 7.3.8.1. Znamię melanocytowe

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania znamienia melanocytowego.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 211.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło znamię melanocytowe w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

	Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta-1a i.m.	OR	IS

Badanie	n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	
<b>TRANSFORMS 2010</b> (12 m-cy)	28 (6,5)	429	24 (5,6)	431	1,18 (0,67; 2,08)	NIE p=0,56

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 7.3.8.2. Złośliwy rak podstawnokomórkowy

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania złośliwego raka podstawnokomórkowego.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 212.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił złośliwy rak podstawnokomórkowy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>TRANSFORMS 2010</b> (12 m-cy)	3 (0,7)	429	1 (0,2)	431	3,03 (0,31; 29,23)	NIE p=0,34

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 7.3.8.3. Złośliwy rak podstawnokomórkowy

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania złośliwego raka podstawnokomórkowego.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 213.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił złośliwy rak podstawnokomórkowy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	3 (0,7)	429	1 (0,2)	431	3,03 (0,31; 29,23)	NIE p=0,34

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

#### 7.3.8.4. Czerniak złośliwy (w tym *in situ*)

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania czerniaka złośliwego.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 214.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił czerniak złośliwy (w tym *in situ*) w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	3 (0,7)	429	0 (0,0)	431	7,46 (0,77; 71,89)	NIE p=0,08

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

#### 7.3.8.5. Rak piersi (w tym *in situ*)

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania raka piersi.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 215.**

Odsetek chorych, u których wystąpił rak piersi (w tym *in situ*) w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	2 (0,7)	282	0 (0,0)	295	7,77 (0,48; 124,53)	NIE p=0,15

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 7.3.9. Zaburzenia psychiatryczne

#### 7.3.9.1. Depresja

Analiza danych nie wykazała różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania depresji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 216.**

Odsetek chorych, u których wystąpiła depresja w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	21 (4,9)	429	32 (7,4)	431	0,64 (0,36; 1,13)	NIE p=0,13

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 7.3.10. Zaburzenia sercowo-naczyniowe i limfatyczne

#### 7.3.10.1. Nadciśnienie tętnicze

Analiza danych nie wykazała różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania nadciśnienia tętniczego

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 217.**

Odsetek chorych, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.

Fingolimod 0,5 mg	Interferon beta-1a i.m.	OR	IS
-------------------	-------------------------	----	----

Badanie	n (%)	N	n (%)	N	(95% CI)	
<b>TRANSFORMS 2010</b> (12 m-cy)	16 (3,7)	429	8 (1,9)	431	2,05 (0,87; 4,84)	NIE p=0,10

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 7.3.10.2. Ciężka bradykardia lub bradykardia zatokowa

Analiza danych nie wykazała różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania bradykardii lub bradykardii zatokowej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 218.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła bradykardia lub bradykardia zatokowa w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>TRANSFORMS 2010</b> (12 m-cy)	2 (0,5)	429	0 (0,0)	431	7,44 (0,46; 119,16)	NIE p=0,16

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

### 7.3.10.3. Ciężki blok przedsionkowo-komorowy I lub II stopnia

Analiza danych nie wykazała różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania ciężkiego bloku przedsionkowo-komorowego I oraz II stopnia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 219.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężki blok przedsionkowo-komorowy I lub II stopnia w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	1 (0,2)	429	0 (0,0)	431	7,42 (0,15; 374,13)	NIE p=0,32
<b>Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	1 (0,2)	429	0 (0,0)	431	7,42 (0,15; 374,13)	NIE p=0,32

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

#### 7.3.10.4. Limfocytopenia

Analiza danych nie wykazała różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania limfocytopenii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 220.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła limfocytopenia w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	1 (0,2)	429	0 (0,0)	431	7,42 (0,15; 374,13)	NIE p=0,32

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

#### 7.3.11. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

##### 7.3.11.1. Podwyższony poziom ALT

Analiza statystyczna wykazała znamiennej różnicę pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania podwyższonego poziomu ALT.

Iloraz szans wyniósł 3,69 (95% CI: 1,66; 8,20), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej stanowi 369% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,05 (95% CI:

0,02; 0,07) obliczono parametr NNH, który wyniósł 20 (95% CI: 14; 50), co oznacza, że podanie 20 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast interferonu beta-1a wiąże się z wystąpieniem 1 dodatkowego przypadku podwyższonego poziomu ALT w okresie 12 miesięcy.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

**Tabela 221.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	28 (6,5)	429	8 (1,9)	431	3,69 (1,66; 8,20)	0,05 (0,02; 0,07)	20 (14; 50)	TAK p=0,0006

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.11.2. Podwyższony poziom ALT (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)

Wykazano znamiennej statystycznie różnice pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 12 miesiącach obserwacji. Iloraz szans wyniósł 3,86 (95% CI: 1,89; 7,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 3,86 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,06 (95% CI: 0,03; 0,09) obliczono parametr NNH, który wyniósł 16 (95% CI: 11; 33), co oznacza, że podanie 16 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast interferonu beta-1a spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku podwyższonego poziomu ALT powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 12 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 222.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	36 (8,4)	429	10 (2,3)	431	3,86 (1,89; 7,88)	0,06 (0,03; 0,09)	16 (11; 33)	TAK p=0,0002

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.11.3. Podwyższony poziom AST (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania podwyższonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST) powyżej 3 razy ponad górną granicę normy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 223.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	8 (2,1)	380	7 (1,9)	377	1,14 (0,41; 3,17)	NIE p=0,81

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.11.4. Całkowita liczba limfocytów

Wykazano znamiennej statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść interferonu beta-1a i.m. w odniesieniu do odsetków chorych, u których stwierdzano całkowitą liczbę limfocytów na określonych trzech poziomach.

Iloraz szans dotyczący odsetków chorych, u których całkowita liczba limfocytów wynosiła  $<0,8 \times 10^9/L$  wyniósł 268,61 (95% CI: 122,43; 589,36), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 268,61 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,80 (95% CI: 0,76; 0,84) obliczono parametr NNH, który wyniósł 1 (95% CI: 1; 1), co

oznacza, że podanie 1 choremu fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast interferonu beta-1a spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku stwierdzenia całkowitej liczby limfocytów na poziomie  $<0,8 \times 10^9/L$  w okresie 12 miesięcy.

Parametr OR dotyczący odsetków chorych, u których całkowita liczba limfocytów wynosiła  $<0,4 \times 10^9/L$  wyniósł 97,19 (95% CI: 51,53; 183,31), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 97,19 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,69 (95% CI: 0,65; 0,74) obliczono parametr NNH, który wyniósł 1 (95% CI: 1; 1), co oznacza, że podanie 1 choremu fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast interferonu beta-1a spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku stwierdzenia całkowitej liczby limfocytów na poziomie  $<0,4 \times 10^9/L$  w okresie 12 miesięcy.

Z kolei iloraz szans dotyczący odsetków chorych, u których całkowita liczba limfocytów wynosiła  $<0,2 \times 10^9/L$  wyniósł 25,02 (95% CI: 7,79; 80,29), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 25,02 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,14 (95% CI: 0,11; 0,18) obliczono parametr NNH, który wyniósł 7 (95% CI: 5; 9), co oznacza, że podanie 7 chorym fingolimodu w dawce 0,5 mg zamiast interferonu beta-1a spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku stwierdzenia całkowitej liczby limfocytów na poziomie  $<0,2 \times 10^9/L$  w okresie 12 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 224.**

**Odsetek chorych, u których stwierdzono całkowity poziom limfocytów  $<0,8$ ,  $<0,4$  oraz  $<0,2 \times 10^9/L$  w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Poziom limfocytów <math>&lt;0,8 \times 10^9/L</math></b>								
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	422 (98,4)	429	79 (18,3)	431	268,61 (122,43; 589,36)	0,80 (0,76; 0,84)	1 (1; 1)	TAK $p<0,00001$
<b>Poziom limfocytów <math>&lt;0,4 \times 10^9/L</math></b>								
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	308 (71,8)	429	11 (2,6)	431	97,19 (51,53; 183,31)	0,69 (0,65; 0,74)	1 (1; 1)	TAK $p<0,00001$

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Poziom limfocytów &lt;0,2 x 10<sup>9</sup>/L</b>								
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)</b>	64 (14,9)	429	3 (0,7)	431	25,02 (7,79; 80,29)	0,14 (0,11; 0,18)	7 (5; 9)	TAK p<0,00001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.12. Utrata chorych z badania

#### 7.3.12.1. Utrata chorych z badania z powodu działań niepożądanych

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu częstości występowania działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu bądź ukończenia badania lecz przedwczesnego zaprzestania terapii.

Dane zestawiono w poniższych tabelach.

#### Tabela 225.

**Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Wynik ogółem</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	9 (2,1)	431	9 (2,1)	435	1,01 (0,40; 2,57)	NIE p=0,98
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączania do badania</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	3 (1,6)	187	2 (1,0)	192	1,55 (0,26; 9,38)	NIE p=0,63
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<b>TRANSFORMS 2010</b>	2 (1,0)	191	2 (1,1)	183	0,96	NIE



Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
(12 m-ce)					(0,13; 6,87)	p=0,97
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	3 (1,4)	207	2 (1,0)	202	1,47 (0,24; 8,89)	NIE p=0,67
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	3 (1,9)	160	2 (1,3)	149	1,40 (0,23; 8,52)	NIE p=0,71
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	2 (1,2)	166	2 (1,4)	138	0,83 (0,12; 5,96)	NIE p=0,85
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	3 (1,7)	180	2 (1,3)	155	1,30 (0,21; 7,86)	NIE p=0,78

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*

**Tabela 226.**

Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu lub ukończenia badania, lecz wcześniejszego zaprzestania terapii w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Wynik ogółem</b>						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	16 (3,7)	431	12 (2,8)	435	1,36 (0,64; 2,91)	NIE p=0,43
Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	6 (3,2)	187	3 (1,6)	192	2,09 (0,51; 8,48)	NIE p=0,30
Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	6 (3,1)	191	3 (1,6)	183	1,95 (0,48; 7,90)	NIE p=0,35
Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	7 (3,4)	207	3 (1,5)	202	2,32 (0,59; 9,11)	NIE p=0,23
Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	5 (3,1)	160	3 (2,0)	149	1,57 (0,37; 6,69)	NIE p=0,54
Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej						
<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-ce)	5 (3,0)	166	3 (2,2)	138	1,40 (0,33; 5,95)	NIE p=0,65
Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem						

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	6 (3,3)	180	3 (1,9)	155	1,75 (0,43; 7,11)	NIE p=0,44

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 7.3.12.2. Utrata chorych z badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Analizie poddano prawdopodobieństwo przedwczesnego zakończenia badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. Nie wykazała ona znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami, zarówno dla wszystkich badanych ogółem jak i dla poszczególnych podgrup.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 227.**

**Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Wynik ogółem</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	6 (1,4)	431	1 (0,2)	435	6,13 (0,73; 51,11)	NIE p=0,09
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	3 (1,6)	187	0 (0,0)	192	7,67 (0,79; 74,21)	NIE p=0,08
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	3 (1,6)	191	0 (0,0)	183	7,16 (0,74; 69,30)	NIE p=0,09
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak</b>						

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	3 (1,4)	207	0 (0,0)	202	7,28 (0,75; 70,42)	NIE p=0,09
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	3 (1,9)	160	0 (0,0)	149	6,99 (0,72; 67,75)	NIE p=0,09
<b>Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	3 (1,8)	166	0 (0,0)	138	6,32 (0,65; 61,80)	NIE p=0,11
<b>Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	3 (1,7)	180	0 (0,0)	155	6,50 (0,67; 63,35)	NIE p=0,11

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

Podobnie analiza odsetka chorych, którzy nie ukończyli badania lub ukończyli badanie lecz przedwcześnie zaprzestali leczenia z powodu z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy.

Dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 228.**

**Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania lub ukończyli badanie lecz przedwcześnie zaprzestali leczenia z powodu z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania TRANSFORMS 2010; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Badanie	Fingolimod 0,5 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Wynik ogółem</b>						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	7 (1,6)	431	3 (0,7)	435	2,38 (0,61; 9,25)	NIE p=0,21
Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	4 (2,1)	187	1 (0,5)	192	4,17 (0,46; 37,70)	NIE p=0,20
Wynik dotyczący chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	4 (2,1)	191	1 (0,5)	183	3,89 (0,43; 35,16)	NIE p=0,23
Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	4 (1,9)	207	1 (0,5)	202	3,96 (0,44; 35,74)	NIE p=0,22
Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	4 (2,5)	160	1 (0,7)	149	3,79 (0,42; 34,35)	NIE p=0,24
Wynik dotyczący chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	4 (2,4)	166	1 (0,7)	138	3,38 (0,37; 30,62)	NIE p=0,28
Wynik dotyczący chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie						
<b>TRANSFORMS 2010 (12 m-ce)</b>	4 (2,2)	180	1 (0,6)	155	3,50 (0,39; 31,65)	NIE p=0,26

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

## 7.4. Podsumowanie bezpieczeństwa fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m.

Jakość dowodów naukowych przedstawionych w analizie została oceniona w skali GRADE (Tabela 229).

Analizę bezpieczeństwa fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m. przeprowadzono na podstawie wyników jednego badania wysokiej jakości (randomizowanego, podwójnie zaślepionego, maskowanego - *TRANSFORMS 2010*).

Wyniki z badania można odnieść do populacji docelowej. Jakość dowodów naukowych została na tej podstawie oceniona jako wysoka. Wagę wszystkich punktów końcowych oceniono jako krytyczną.

Należy zauważyć, że w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie przedstawiono danych w podgrupach chorych wcześniej leczonych i nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby, z wyjątkiem danych dotyczących przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu.

Zaobserwowano przewagę w zakresie bezpieczeństwa fingolimodu nad interferonem beta-1a i.m. w przypadku częstości występowania następujących działań niepożądanych:

- działania niepożądane ogółem;
- gorączka;
- objawy grypopodobne;
- ból stawów;
- ból mięśni.

Nie stwierdzono natomiast różnicy między grupami w częstości występowania większości działań niepożądanych. Jednak w kilku przypadkach (podwyższony poziom ALT, całkowita liczba limfocytów  $<0,8 \times 10^9/L$ ,  $<0,4 \times 10^9/L$  oraz  $<0,2 \times 10^9/L$ ) bezpieczniejszym było stosowanie interferonu beta 1-a. Nie różniły się także pomiędzy grupami odsetki chorych, którzy nie ukończyli badania lub leczenia z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 229.

Podsumowanie wyników bezpieczeństwa fingolimodu 0,5 mg względem interferonu beta-1a

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
<b>Działania niepożądane ogółem</b>								
Działania niepożądane ogółem	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	OR=0,56 (0,36; 0,87)	NNH=17 (10; 100)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Działania niepożądane ogółem prowadzące do zaprzestania przyjmowania leku	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,54 (0,80; 2,94)	Wysoka	Krytyczna
Ciężkie działania niepożądane ogółem	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,22 (0,71; 2,11)	Wysoka	Krytyczna
<b>Infekcje</b>								
Zapalenie nosogardzieli	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,01 (0,72; 1,40)	Wysoka	Krytyczna
Infekcja górnych dróg oddechowych	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,17 (0,68; 1,99)	Wysoka	Krytyczna



Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych różnic statystycznie różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Grypa	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,90 (0,54; 1,52)	Wysoka	Krytyczna
Infekcja wirusem opryszczki	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,75 (0,31; 1,79)	Wysoka	Krytyczna
Ciężka infekcja wirusem opryszczki	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,00 (0,06; 16,11)	Wysoka	Krytyczna
<b>Zaburzenia ze strony układu nerwowego</b>								
Ból głowy	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,17 (0,85; 1,62)	Wysoka	Krytyczna
Zawroty głowy	TRANSFORMS 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,16 (0,63; 2,11)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
		<b>Zaburzenia ogólnoustrojowe</b>						
Zmęczenie	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,98 (0,63; 1,52)	Wysoka	Krytyczna
Gorączka	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	OR=0,20 (0,12; 0,34)	NNH=8 (6; 10)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Objawy grypopodobne	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	OR=0,06 (0,04; 0,11)	NNH=4 (3; 4)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>								
Biegunka	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,57 (0,89; 2,78)	Wysoka	Krytyczna
Nudności	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,43 (0,87; 2,35)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
		<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</b>						
Ból pleców	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,14 (0,64; 2,04)	Wysoka	Krytyczna
Ból kończyn	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,74 (0,41; 1,33)	Wysoka	Krytyczna
Ból stawów	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	OR=0,49 (0,24; 0,99)	NNH=34 (20; 1000)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Ból mięśni	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	OR=0,30 (0,16; 0,55)	NNH=15 (10; 25)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
<b>Zaburzenia układu oddechowego</b>								
Kaszel	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,27 (0,65; 2,48)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
		Duszność	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d		
Ciężkie duszności	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,005; 0,005)	Wysoka	Krytyczna
<b>Nowotwory</b>								
Znamię melanocytowe	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,18 (0,67; 2,08)	Wysoka	Krytyczna
Złośliwy rak podstawnocomórkowy	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,03 (0,31; 29,23)	Wysoka	Krytyczna
Czerniak złośliwy (w tym in situ)	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,46 (0,77; 71,89)	Wysoka	Krytyczna
Rak piersi (w tym in situ)	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,77 (0,48; 124,53)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych różnic statystycznie pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>								
Depresja	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,64 (0,36; 1,13)	Wysoka	Krytyczna
<b>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</b>								
Nadciśnienie tętnicze	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,05 (0,87; 4,84)	Wysoka	Krytyczna
Ciężka bradykardia lub bradykardia zatokowa	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,44 (0,46; 119,16)	Wysoka	Krytyczna
Ciężki blok przedsionkowo-komorowy I lub II stopnia	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,42 (0,15; 374,13)	Wysoka	Krytyczna
Limfocytopenia	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,42 (0,15; 374,13)	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych różnic statystycznie pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
		Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych						
Podwyższony poziom ALT	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	OR=3,69 (1,66; 8,20)	NNH=20 (14; 50)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Podwyższony poziom ALT (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	OR=3,86 (1,89; 7,88)	NNH=16 (11; 33)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Podwyższony poziom AST (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,14 (0,41; 3,17)	Wysoka	Krytyczna
Całkowita liczba limfocytów <0,8 x 10 <sup>9</sup> /L	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	OR=268,61 (122,43; 589,36)	NNH=1 (1; 1)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Całkowita liczba limfocytów <0,4 x 10 <sup>9</sup> /L	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	OR=97,19 (51,53; 183,31)	NNH=1 (1; 1)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Całkowita liczba limfocytów <0,2 x 10 <sup>9</sup> /L	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	OR=25,02 (7,79; 80,29)	NNH=7 (5; 9)	n/d	Wysoka	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
		Utrata chorych z badania						
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych – wynik ogółem	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,01 (0,40; 2,57)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,55 (0,26; 9,38)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,96 (0,13; 6,87)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,47 (0,24; 8,89)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,40 (0,23; 8,52)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,83 (0,12; 5,96)	Średnia	Krytyczna



Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
		Nieukończenie badania z powodu działań niepożądanych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych – wynik ogółem	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,36 (0,64; 2,91)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,09 (0,51; 8,48)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,95 (0,48; 7,90)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,32 (0,59; 9,11)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,57 (0,37; 6,69)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,40 (0,33; 5,95)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych różnic statystycznie pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,75 (0,43; 7,11)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – wynik ogółem	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=6,13 (0,73; 51,11)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,67 (0,79; 74,21)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych różnic statystycznie między grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,16 (0,74; 69,30)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=7,28 (0,75; 70,42)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=6,99 (0,72; 67,75)	Średnia	Krytyczna
Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=6,32 (0,65; 61,80)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
		Nieukończenie badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – wynik ogółem	<i>TRANSFORMS 2010</i> (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,38 (0,61; 9,25)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
		<p>Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania</p>	<p><i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)</p>	n/d	n/d	n/d		
<p>Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej</p>	<p><i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,89 (0,43; 35,16)	Średnia	Krytyczna



Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
		Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,79 (0,42; 34,35)	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Badanie	Różnica istotna statystycznie na korzyść FINGO 0,5 mg		Różnica istotna statystycznie na korzyść IFN beta-1a		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów w skali GRADE
		OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	OR/MD/RD (95% CI)		
		Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d		
Nieukończenie badania lub ukończenie badania lecz przedwczesne zaprzestanie leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych – u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	<i>TRANSFORMS</i> 2010 (12 m-cy)	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,50 (0,39; 31,65)	Średnia	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *TRANSFORMS* 2010

## **7.5. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu względem natalizumabu**

Z uwagi na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania fingolimodu z natalizumabem oraz z powodu braku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję nie było możliwe opracowanie wyników bezpieczeństwa dla tego porównania.

## **7.6. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu względem octanu glatirameru**

Z uwagi na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania fingolimodu z octanem glatirameru oraz z powodu braku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję nie było możliwe opracowanie wyników bezpieczeństwa dla tego porównania.

## **7.7. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1a s.c.**

Z uwagi na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania fingolimodu z interferonem beta-1a s.c. oraz z powodu braku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję nie było możliwe opracowanie wyników bezpieczeństwa dla tego porównania.

## **7.8. Bezpieczeństwo stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1b s.c.**

Z uwagi na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania fingolimodu z interferonem beta-1b s.c. oraz z powodu braku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję nie było możliwe opracowanie wyników bezpieczeństwa dla tego porównania.

## 8. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Z uwagi na brak długookresowych badań obserwacyjnych oraz danych rejestrowych mogących posłużyć jako materiał uzupełniający zakres informacji na temat bezpieczeństwa fingolimodu (w tym w dawce 0,5 mg) zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa na podstawie doniesień dotyczących fingolimodu w dawkach innych niż 0,5 mg.

Przeszukanie danych EMA i FDA nie dostarczyło informacji na temat zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania fingolimodu [11, 12, 13].

Zidentyfikowano doniesienia odnoszące się do oceny bezpieczeństwa fingolimodu w dawkach 1,25 mg oraz 5,0 mg w różnych okresach obserwacji. Wśród tych publikacji 3 stanowią analizę porównawczą względem placebo lub interferonu beta-1a. Pozostałe dotyczą porównania dwóch dawek FINGO między sobą.

W przypadku badań dotyczących porównania FINGO z PLC lub IFN beta-1a i.m. podjęto decyzję o uwzględnieniu w analizie działań niepożądanych, które:

- 1) występowały częściej w grupie chorych leczonych fingolimodem, i/lub
- 2) występowały z częstością powyżej 5% minimum w jednej z grup.

### 8.1. Fingolimod

#### 8.1.1. Fingolimod w dawce 0,5 mg w okresie 12 miesięcy

Do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono publikację przedstawiającą wyniki kontynuacji badania *Saida 2012*, które dotyczyło 6-miesięcznego okresu obserwacji.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych ogółem, jak również poszczególnych działań niepożądanych, które stwierdzono u chorych poddanych terapii fingolimodem w dawce 0,5 mg przez okres 12 miesięcy oraz chorych, którzy przez pierwszych 6 miesięcy trwania badania przyjmowali placebo a następnie (w okresie od 7. do 12. miesiąca) zostali poddani terapii fingolimodem w dawce 0,5 mg.

Wśród chorych leczonych fingolimodem przez 12 miesięcy minimum 1 działanie niepożądane wystąpiło u około 95% chorych. Najczęściej w tej grupie stwierdzano infekcje (ok. 67%), infekcje górnych dróg oddechowych (ok. 63%), zapalenie nosogardzieli (ok. 58%) oraz nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby (ok. 25%).

W grupie chorych poddanych terapii fingolimodem w okresie od 7. do 12. miesiąca najczęściej występowały również infekcje ogółem (ok. 41%), nieprawidłowości w funkcjonowaniu wątroby (ok. 33%) oraz zapalenie nosogardzieli (ok. 26%).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 230.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w okresie 12 miesięcy lub w okresie między 7. a 12. miesiącem leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 0,5 mg oraz PLC/FINGO 0,5 mg**

Działanie niepożądane	Fingolimod 0,5 mg (12 m-cy) N=57	Placebo/ Fingolimod 0,5 mg (7-12 m-cy) N=27
Działania niepożądane ogółem	54 (94,7)	22 (81,5)
Ciężkie działania niepożądane ogółem	5 (8,8)	1 (3,7)
Infekcje ciężkie lub o ciężkim nasileniu	0 (0,0)	b/d
Grypa*	0 (0,0)	b/d
Grypa	b/d	0 (0,0)
Grzybica stóp	6 (10,5)	b/d
Infekcje grzybicze	7 (12,3)	b/d
Infekcje*	38 (66,7)	11 (40,7)
Próchnica zębów	3 (5,3)	b/d
Zakażenie wirusem grypy	b/d	0 (0,0)
Zakażenie wirusem opryszczki*	0 (0,0)	b/d
Zapalenie nosogardzieli*	b/d	7 (25,9)
Zapalenie nosogardzieli	33 (57,9)	7 (25,9)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leukopenia	1 (1,8)	4 (14,8)

Działanie niepożądane	Fingolimod 0,5 mg (12 m-cy) N=57	Placebo/ Fingolimod 0,5 mg (7-12 m-cy) N=27
Obrzęk płamki żółtej	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia serca ogółem*	7 (12,3)	4 (14,8)
Blok przedsionkowo-komorowy (stopień drugi)*	1 (1,8)	0 (0,0)
Blok przedsionkowo-komorowy (stopień drugi)	b/d	0 (0,0)
Ciężki blok przedsionkowo-komorowy (stopień drugi)	0 (0,0)	b/d
Bradykardia	3 (5,3)	0 (0,0)
Bradykardia*	3 (5,3)	0 (0,0)
Ciężka bradykardia	3 (5,3)	0 (0,0)
Infekcje dolnych dróg oddechowych i płuc*	1 (1,8)	b/d
Infekcje górnych dróg oddechowych*	36 (63,2)	b/d
Biegunka	5 (8,8)	b/d
Nieprawidłowe funkcje wątroby	14 (24,6)	4 (14,8)
Nieprawidłowe funkcje wątroby*	14 (24,6)	9 (33,3)
Infekcje dróg moczowych*	4 (7,0)	b/d
Ból głowy	8 (14,0)	b/d
Zawroty głowy	6 (10,5)	b/d
Podwyższony poziom ALT*	b/d	2 (7,4)
Podwyższony poziom gamma-glutamylotransferazy*	b/d	1 (3,7)
Zgony	0 (0,0)	0 (0,0)

\*działania niepożądane o szczególnym znaczeniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Saida 2012 - kontynuacja

### 8.1.2. Fingolimod w dawce 1,25 mg względem placebo w okresie 6 miesięcy

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa fingolimodu w dawce 1,25 mg względem placebo w okresie 6 miesięcy obserwacji.

Analiza została przeprowadzona na podstawie badań *Saida 2012* [16] oraz *Kappos 2006* [70].

### 8.1.3. Działania niepożądane w ujęciu ogólnym

#### 8.1.3.1. Działania niepożądane ogółem

Na podstawie analizy statystycznej dotyczącej porównania częstości występowania działań niepożądanych ogółem w oparciu o wyniki badania *Saida 2012* stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść placebo.

Parametr OR wyniósł 4,53 (95% CI: 1,20; 17,09), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 4,53 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,15 (95% CI: 0,03; 0,28) obliczono parametr NNH, który wyniósł 6 (95% CI: 3; 33), co oznacza, że podanie 1 choremu fingolimodu w dawce 1,25 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku działania niepożądanego w okresie 6 miesięcy.

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników badania *Kappos 2006*.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 231.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	51 (94,4)	54	45 (78,9)	57	4,53 (1,20; 17,09)	0,15 (0,03; 0,28)	6 (3; 33)	TAK p=0,03
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	79 (84,0)	94	76 (81,7)	93	1,18 (0,55; 2,53)	n/d	n/d	NIE p=0,67

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*

### 8.1.3.2. Ciężkie działania niepożądane ogółem

Na podstawie analizy statystycznej dotyczącej porównania częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść placebo.

Parametr OR wyniósł 4,60 (95% CI: 1,21; 17,55), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 4,60 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27) obliczono parametr NNH, który wyniósł 6 (95% CI: 3; 33), co oznacza, że podanie 1 choremu fingolimodu w dawce 1,25 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku ciężkiego działania niepożądanego w okresie 6 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 232.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane ogółem po 6 m-cach leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	11 (20,4)	54	3 (5,3)	57	4,60 (1,21; 17,55)	0,15 (0,03; 0,27)	6 (3; 33)	TAK p=0,03

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 8.1.3.3. Działania niepożądane/ciężkie działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu (ogółem oraz z wyszczególnieniem bradykardii i nieprawidłowych wyników badania funkcji wątroby) w oparciu o wyniki badania *Saida 2012*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 233.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Działania niepożądane ogółem</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	6 (11,1)	54	3 (5,3)	57	2,25 (0,53; 9,49)	NIE p=0,27
<b>Bradykardia</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	2 (3,7)	54	0 (0,0)	57	7,96 (0,49; 129,01)	NIE p=0,14
<b>Nieprawidłowe wyniki badania funkcji wątroby</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	2 (3,7)	54	2 (3,5)	57	1,06 (0,14; 7,79)	NIE p=0,96

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

Nie stwierdzono natomiast znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych prowadzących do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu na podstawie badania *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 234.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	5 (5,3)	94	4 (4,3)	93	1,25 (0,32; 4,81)	NIE p=0,75

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

## 8.1.4. Infekcje

### 8.1.4.1. Infekcje ogółem

Wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania infekcji w ujęciu ogólnym.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 235.**
**Odsetek chorych, u których wystąpiły infekcje ogółem w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	31 (57,4)	54	23 (40,4)	57	1,99 (0,94; 4,24)	NIE p=0,07

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

#### 8.1.4.2. Ciężkie infekcje ogółem

Analiza statystyczna wykazała brak znamienych różnic pomiędzy fingolimodem w dawce 1,25 mg i placebo w odniesieniu do częstości występowania ciężkich infekcji.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 236.**
**Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie infekcje w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0 (0,0)	54	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE p=1,0

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

#### 8.1.4.3. Infekcje górnych dróg oddechowych

Dane uzyskane z badania *Saida 2012* wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania infekcji górnych dróg oddechowych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 237.**
**Odsetek chorych, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	24 (44,4)	54	21 (36,8)	57	1,37 (0,64; 2,93)	NIE p=0,42

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

#### 8.1.4.4. Infekcje dolnych dróg oddechowych

Dane uzyskane z badania *Saida 2012* wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania infekcji dolnych dróg oddechowych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 238.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły infekcje dolnych dróg oddechowych w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	3 (5,6)	54	0 (0,0)	57	8,11 (0,83; 79,72)	NIE p=0,07

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

#### 8.1.4.5. Zapalenie nosogardzieli

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania zapalenia nosogardzieli w okresie obserwacji równym 6 miesięcy w obydwu badaniach włączonych do analizy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 239.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012* i *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)*</b>	21 (38,9)	54	19 (33,3)	57	1,27 (0,59; 2,77)	NIE p=0,54

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Kappos 2006 (6 m-cy)</b>	16 (17,0)	94	14 (15,1)	93	1,16 (0,53; 2,53)	NIE p=0,71

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*

#### 8.1.4.6. Grypa

Nie stwierdzono natomiast znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania grypy na podstawie badania *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 240.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła grypa w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Kappos 2006 (6 m-cy)</b>	6 (6,4)	94	3 (3,2)	93	2,05 (0,50; 8,43)	NIE p=0,32

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

#### 8.1.4.7. Zapalenie gardła

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania zapalenia gardła na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 241.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie gardła w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	3 (5,6)	54	3 (5,3)	57	1,06 (0,20; 5,49)	NIE p=0,95
<b>Kappos 2006 (6 m-cy)</b>	7 (7,4)	94	2 (2,2)	93	3,66 (0,74; 18,11)	NIE p=0,11

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *Kappos 2006*

### 8.1.4.8. Zapalenie oskrzeli

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania zapalenia oskrzeli na podstawie badania *Saida 2012*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 242.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie oskrzeli w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	3 (5,6)	54	0 (0,0)	57	8,11 (0,83; 79,72)	NIE p=0,07

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*

### 8.1.4.9. Infekcja wirusem opryszczki

Na podstawie analizy danych dotyczących częstości występowania infekcji wirusem opryszczki po 6 miesiącach nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 243.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła infekcja wirusem opryszczki w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	2 (3,7)	54	2 (3,5)	57	1,06 (0,14; 7,79)	NIE p=0,96

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*

## 8.1.5. Zaburzenia sercowo-naczyniowe i limfatyczne

### 8.1.5.1. Blok przedsionkowo-komorowy

Analiza częstości występowania bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia wykazała brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 244.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił blok przedsionkowo-komorowy II stopnia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	2 (3,7)**	54	0 (0,0)	57	7,96 (0,49; 129,01)	NIE p=0,14

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu; \*\*informacja z tekstu badania, w tabeli zaprezentowano 3 przypadki wystąpienia zdarzenia (niewyjaśniona rozbieżność), co jednak nie wpływa na istotność statystyczną różnicy pomiędzy grupami

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

Nie wykazano również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia (bloku Mobitza).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 245.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił blok przedsionkowo-komorowy II stopnia (bloku Mobitza) w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	1 (1,9)	54	0 (0,0)	57	7,81 (0,15; 394,22)	NIE p=0,30

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 8.1.5.2. Ciężki blok przedsionkowo-komorowy

Brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami wykazano również w stosunku do częstości występowania ciężkiego bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 246.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki blok przedsionkowo-komorowy II stopnia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	2 (3,7)	54	0 (0,0)	57	7,96 (0,49; 129,01)	NIE p=0,14

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 8.1.5.3. Bradykardia

Na podstawie analizy statystycznej dotyczącej porównania częstości występowania bradykardii stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść placebo.

Parametr OR wyniósł 8,98 (95% CI: 2,14; 37,64), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 8,98 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,15 (95% CI: 0,05; 0,25) obliczono parametr NNH, który wyniósł 6 (95% CI: 4; 20), co oznacza, że podanie 1 choremu fingolimodu w dawce 1,25 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku bradykardii w okresie 6 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 247.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła bradykardia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	8 (14,8)	54	0 (0,0)	57	8,98 (2,14; 37,64)	0,15 (0,05; 0,25)	6 (4; 20)	TAK p=0,003

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 8.1.5.4. Ciężka bradykardia

Na podstawie analizy statystycznej dotyczącej porównania częstości występowania ciężkiej bradykardii stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść placebo.

Parametr OR wyniósł 8,98 (95% CI: 2,14; 37,64), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 8,98 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,15 (95% CI: 0,05; 0,25) obliczono parametr NNH, który wyniósł 6 (95% CI: 4; 20), co oznacza, że podanie 1 choremu fingolimodu w dawce 1,25 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku ciężkiej bradykardii w okresie 6 miesięcy.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 248.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężka bradykardia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	8 (14,8)	54	0 (0,0)	57	8,98 (2,14; 37,64)	0,15 (0,05; 0,25)	6 (4; 20)	TAK p=0,003

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

#### 8.1.5.5. Leukopenia

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupami w częstotliwości występowania leukopenii w okresie 6 miesięcy leczenia w badaniu *Saida 2012*.

Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

**Tabela 249.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła leukopenia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	3 (5,6)	54	0 (0,0)	57	8,11 (0,83; 79,72)	NIE p=0,07

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

#### 8.1.5.6. Limfopenia

Częstość występowania limfopenii w grupie fingolimodu 1,25 mg i w grupie placebo były w badaniu *Saida 2012* porównywalne.



Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

**Tabela 250.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła limfopenia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	3 (5,6)	54	0 (0,0)	57	8,11 (0,83; 79,72)	NIE p=0,07

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

## 8.1.6. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

### 8.1.6.1. Zmiana liczby limfocytów

Na podstawie wyników badania *Saida 2012* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby limfocytów po 6 miesiącach leczenia. Wykazano, że liczba limfocytów w grupie osób leczonych fingolimodem spadła do  $0,39 \cdot 10^9/L$  podczas gdy w grupie przyjmującej placebo do  $1,67 \cdot 10^9/L$ . Wykazana różnica świadczy na niekorzyść fingolimodu.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 251.**

**Zmiana liczby limfocytów w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD) [ $10^9/L$ ]	N	Średnia (SD) [ $10^9/L$ ]	N		
<b>Wartość początkowa</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	1,71 (0,49)	54	1,75 (0,55)	57	-0,04 (-0,23; 0,15]	NIE p=0,69
<b>Wartość po 6 m-cach</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0,39 (0,14)	54	1,67 (0,56)	57	-1,28 (-1,43; -1,13)	TAK p<0,00001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 8.1.6.2. Zmiana liczby neutrofilii

W badaniu *Saida 2012* przedstawiono także dane dotyczące liczby neutrofilii w momencie rozpoczęcia badania, oraz w okresie 6 miesięcy leczenia.

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu. Natomiast w odniesieniu do wyników po 6 miesiącach terapii analiza wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść fingolimodu. Liczba neutrofilii w grupie leczonej fingolimodem wyniosła średnio 2,51  $10^9/L$ , a w grupie przyjmującej placebo wynosiła średnio 3,83  $10^9/L$ . Istotny statystycznie parametr MD jest równy -1,32 (95% CI: -1,69; -0,95) i świadczy na niekorzyść fingolimodu.

Zestawienie szczegółowych danych przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 252.**

**Zmiana liczby neutrofilii w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD) [ $10^9/L$ ]	N	Średnia (SD) [ $10^9/L$ ]	N		
<b>Wartość początkowa</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	3,91 (1,45)	54	3,59 (1,10)	57	0,32 (-0,16; 0,80)	NIE p=0,19
<b>Wartość po 6 m-cach</b>						
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	2,51 (0,82)	54	3,83 (1,16)	57	-1,32 (-1,69; -0,95)	TAK p<0,00001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 8.1.6.3. Podwyższony poziom ALT (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)

W wyniku analizy danych z badania *Saida 2012* nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 253.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	7 (13,0)	54	2 (3,5)	57	4,10 (0,81; 20,68)	NIE p=0,09

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

#### 8.1.6.4. Podwyższony poziom ALT (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy)

Zgodnie z wynikami zaprezentowanymi w badaniu *Saida 2012* nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania podwyższonego poziomu ALT powyżej 5 razy ponad górną granicę normy po 6 miesiącach terapii.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 254.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 5 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	1 (1,9)	54	2 (3,5)	57	0,52 (0,05; 5,89)	NIE p=0,60

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*,

#### 8.1.6.5. Podwyższony poziom ALT (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy)

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 6 miesiącach obserwacji w stosunku do częstości występowania podwyższonego poziomu ALT powyżej 10 razy ponad górną granicę normy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 255.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 5 razy**

**ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań Saida 2012; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	0 (0,0)	54	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	NIE* p=1,00

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie RD=0,00 (95% CI: -0,03; 0,03)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Saida 2012

**8.1.6.6. Podwyższony poziom AST (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)**

W wyniku analizy danych z badania Saida 2012 nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania podwyższonego (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy) poziomu aminotransferazy alaninowej (AST).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 256.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania Saida 2012; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	0 (0,0)	54	1 (1,8)	57	0,14 (0,00; 7,20)	NIE p=0,33

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Saida 2012

**8.1.6.7. Podwyższony poziom AST (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy)**

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 6 miesiącach obserwacji w stosunku do częstości występowania podwyższonego poziomu ALT powyżej 5 razy ponad górną granicę normy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 257.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 5 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań Saida 2012; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	0 (0,0)	54	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	NIE* p=1,00

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie RD=0,00 (95% CI: -0,03; 0,03)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Saida 2012

#### 8.1.6.8. Podwyższony poziom AST (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy)

W odniesieniu do częstości występowania podwyższonego poziomu AST powyżej 10 razy ponad górną granicę normy nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 6 miesiącach obserwacji.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 258.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 10 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań Saida 2012; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	0 (0,0)	54	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	NIE* p=1,00

\*brak istotności statystycznej stwierdzono na podstawie RD=0,00 (95% CI: -0,03; 0,03)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań Saida 2012

#### 8.1.6.9. Podwyższony poziom GGT (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy)

W wyniku analizy danych z badania Saida 2012 stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania podwyższonego poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT). Różnica jest znamiennej statystycznie na niekorzyść fingolimodu.

W odniesieniu do częstości występowania zdarzenia iloraz szans wyniósł 14,33 (95% CI: 1,78; 115,28), co oznacza że szansa wystąpienia podwyższonego (powyżej 3 razy ponad górną granicę normy) poziomu GGT w grupie badanej jest 14,33 razy

większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Na podstawie istotnego statystycznie parametru RD równego 0,19 (95% CI: 0,07; 0,30) obliczono parametr NNH, który wyniósł 5 (95% CI: 3; 14), co oznacza, że podanie 5 chorym fingolimodu w dawce 1,25 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku działania niepożądanego w okresie 6 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 259.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom GGT powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	11 (20,4)	54	1 (1,8)	57	14,33 (1,78; 115,28)	0,19 (0,07; 0,30)	5 (3; 14)	TAK p=0,001

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

#### 8.1.6.10. Podwyższony poziom GGT (powyżej 5 razy ponad górną granicę normy)

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 6 miesiącach obserwacji w stosunku do częstości występowania podwyższonego powyżej 5 razy ponad górną granicę normy poziomu GGT.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 260.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 5 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	7 (13,0)	54	1 (1,8)	57	8,34 (0,99; 70,24)	NIE p=0,05

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 8.1.6.11. Podwyższony poziom GGT (powyżej 10 razy ponad górną granicę normy)

Brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 6 miesiącach obserwacji w stosunku do częstości występowania podwyższonego poziomu GGT powyżej 10 razy ponad górną granicę normy wykazano na podstawie danych przedstawionych w badaniu *Saida 2012*.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 261.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom GGT powyżej 10 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	1 (1,9)	54	0 (0,0)	57	7,81 (0,15; 394,22)	NIE p=0,3

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 8.1.6.12. Podwyższony poziom bilirubiny (powyżej górnej granicy normy)

W wyniku analizy danych z badania *Saida 2012* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania podwyższonego poziomu bilirubiny.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 262.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom bilirubiny powyżej górnej granicy normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	7 (13,0)	54	4 (7,0)	57	1,97 (0,54; 7,17)	NIE p=0,30

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 8.1.6.13. Podwyższony poziom bilirubiny (powyżej 2 razy ponad górną granicę normy)

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami na podstawie wyników uzyskanych po 6 miesiącach obserwacji w stosunku do częstości występowania podwyższonego poziomu bilirubiny powyżej 2 razy ponad górną granicę normy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

#### Tabela 263.

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom bilirubiny powyżej 2 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	1 (1,9)	54	0 (0,0)	57	7,81 (0,15; 394,22)	NIE p=0,30

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*

### 8.1.6.14. Zaburzenia funkcjonowania wątroby stwierdzone na podstawie wyników badań laboratoryjnych

Na podstawie analizy statystycznej dotyczącej porównania częstości występowania zaburzeń funkcjonowania wątroby stwierdzanych na podstawie wyników badań laboratoryjnych stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść placebo.

Parametr OR wyniósł 9,00 (95% CI: 2,47; 32,79), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 9,00 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,28 (95% CI: 0,14; 0,42) obliczono parametr NNH, który wyniósł 3 (95% CI: 2; 7), co oznacza, że podanie 1 choremu fingolimodu w dawce 1,25 mg zamiast placebo, spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku zaburzeń funkcjonowania wątroby stwierdzanych na podstawie wyników badań laboratoryjnych w okresie 6 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 264.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia funkcji wątroby (na podstawie badań laboratoryjnych) w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b><i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*</b>	18 (33,3)	54	3 (5,3)	57	9,00 (2,47; 32,79)	0,28 (0,14; 0,42)	3 (2; 7)	TAK p=0,0009

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 8.1.6.15. Podwyższony poziom enzymów wątrobowych

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych na badania *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 265.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom enzymów wątrobowych w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NN (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Podwyższony poziom enzymów wątrobowych (potwierdzony)</b>								
<b><i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)</b>	9 (9,6)	94	1 (1,1)	93	9,74 (1,21; 78,51)	0,08 (0,02; 0,15)	13 (7; 50)	TAK p=0,03
<b>Podwyższony poziom enzymów wątrobowych (zgłoszony przez badacza)</b>								
<b><i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)</b>	6 (6,4)	94	2 (2,2)	93	3,10 (0,61; 15,78)	n/d	n/d	NIE p=0,17

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

### 8.1.7. Nowotwory

#### 8.1.7.1. Nowotwory ogółem

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania nowotworów.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 266.**
**Odsetek chorych, u których wystąpił nowotwór w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0 (0,0)	54	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE p=1,0

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

## 8.1.8. Zaburzenia ogólnoustrojowe i metaboliczne

### 8.1.8.1. Obrzęk płamki żółtej

Analiza danych dotyczących częstości występowania obrzęku płamki żółtej nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 267.**
**Odsetek chorych, u których wystąpił obrzęk płamki żółtej w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	0 (0,0)	54	0 (0,0)	57	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE p=1,0

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 8.1.8.2. Próchnica zębów

Na podstawie analizy wyników z badania *Saida 2012* dotyczących częstości występowania próchnicy zębów stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą fingolimodu 1,25 mg i grupą placebo.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 268.**
**Odsetek chorych, u których wystąpiły zaparcia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<b>Saida 2012 (6 m-cy)</b>	3 (5,3)	54	1 (1,8)	57	3,29 (0,33; 32,68)	NIE p=0,31

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*

## 8.1.9. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

### 8.1.9.1. Biegunka

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania biegunki na podstawie danych z badania *Saida 2012*.

Stwierdzono natomiast znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na podstawie analizy wyników z badania *Kappos 2006*.

W odniesieniu do częstości występowania biegunki parametr OR wyniósł 4,82 (95% CI: 1,01; 22,94) co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 4,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie statystycznie istotnego parametru RD równego 0,07 (95% CI: 0,01; 0,14) 0,54 (0,41; 0,67) obliczono parametr NNH, który wyniósł 15 (95% CI: 8; 100), co oznacza, że podanie 1 choremu fingolimodu w dawce 1,25 mg zamiast placebo spowoduje wystąpienie 1 dodatkowego przypadku biegunki w okresie 6 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 269.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
<b><i>Saida 2012 (6 m-cy)*</i></b>	6 (11,1)	54	3 (5,3)	57	2,25 (0,53; 9,49)	n/d	n/d	NIE p=0,27
<b><i>Kappos 2006 (6 m-cy)</i></b>	9 (9,6)	94	2 (2,2)	93	4,82 (1,01; 22,94)	0,07 (0,01; 0,14)	15 (8; 100)	TAK p=0,05

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*

### 8.1.9.2. Zaparcia

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania zaparc na podstawie badania *Saida 2012*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 270.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły zaparcia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	2 (3,7)	54	1 (1,8)	57	2,15 (0,19; 24,46)	NIE p=0,54

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*

### 8.1.9.3. Nudności

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania nudności na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 271.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły nudności w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	4 (7,4)	54	2 (3,5)	57	2,20 (0,39; 12,53)	NIE p=0,37
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	8 (8,5)	94	2 (2,2)	93	4,23 (0,87; 20,49)	NIE p=0,07

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *Kappos 2006*

### 8.1.9.4. Zapalenie błony śluzowej żołądka

W odniesieniu do częstości występowania zapalenia błony śluzowej żołądka nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

**Tabela 272.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły zapalenia błony śluzowej żołądka w**

**okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	3 (5,6)	54	0 (0,0)	57	8,11 (0,83; 79,72)	NIE p=0,07

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*

**8.1.9.5. Ból w górnej części jamy brzusznej**

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania bólu w górnej części jamy brzusznej na podstawie badania *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 273.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ból w górnej części jamy brzusznej w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	7 (7,4)	94	2 (2,2)	93	3,66 (0,74; 18,11)	NIE p=0,11

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

**8.1.10. Zaburzenia układu nerwowego**
**8.1.10.1. Ból głowy**

Brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami stwierdzono w stosunku do częstości występowania bólu głowy na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 274.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	5 (9,3)	54	4 (7,0)	57	1,35 (0,34; 5,33)	NIE p=0,67
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	22 (23,4)	94	13 (14,0)	93	1,88 (0,88; 4,00)	NIE p=0,10

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *Kappos 2006*

### 8.1.10.2. Zawroty głowy

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania zawrotów głowy na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 275.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	3 (5,6)	54	1 (1,8)	57	3,29 (0,33; 32,68)	NIE p=0,31
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	2 (2,1)	94	5 (5,4)	93	0,38 (0,07; 2,02)	NIE p=0,26

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*, *Kappos 2006*

### 8.1.10.3. Parestezje

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania parestezji na podstawie badania *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 276.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły parestezje w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	5 (5,3)	94	2 (2,2)	93	2,56 (0,48; 13,52)	NIE p=0,27

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

#### 8.1.10.4. Astenia

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania astenii na podstawie badania *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 277.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła astenia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	3 (3,2)	94	6 (6,5)	93	0,48 (0,12; 1,97)	NIE p=0,31

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

#### 8.1.11. Zaburzenia ogólnoustrojowe

##### 8.1.11.1. Zmęczenie

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania zmęczenia na podstawie badania *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 278.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	8 (8,5)	94	9 (9,7)	93	0,87 (0,32; 2,36)	NIE p=0,78

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

##### 8.1.11.2. Złe samopoczucie

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania złego samopoczucia na podstawie badania *Saida 2012*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 279.**
**Odsetek chorych, u których wystąpiło złe samopoczucie w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	2 (3,7)	54	0 (0,0)	57	7,96 (0,49; 129,01)	NIE p=0,14

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 8.1.11.3. Gorączka

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania gorączki na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 280.**
**Odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań *Saida 2012* i *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	2 (3,7)	54	4 (7,0)	57	0,51 (0,09; 2,90)	NIE p=0,45
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	3 (3,2)	94	1 (1,1)	93	3,03 (0,31; 29,70)	NIE p=0,34

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

 Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

### 8.1.12. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

#### 8.1.12.1. Ból pleców

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania bólu pleców na podstawie badania *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 281.**
**Odsetek chorych, u których wystąpił ból pleców w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		



Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	4 (4,3)	94	3 (3,2)	93	1,33 (0,29; 6,13)	NIE p=0,71

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

### 8.1.12.2. Ból stawów

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania bólu stawów na podstawie badania *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 282.**

**Odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	5 (5,3)	94	6 (6,5)	93	0,81 (0,24; 2,77)	NIE p=0,74

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

### 8.1.13. Zaburzenia skóry

#### 8.1.13.1. Wysypka skórna

W odniesieniu do częstości występowania wysypki skórnej nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą fingolimodu 1,25 mg i grupą placebo.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 283.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka skórna w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)	2 (3,7)	54	3 (5,3)	57	0,69 (0,11; 4,31)	NIE p=0,69

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*

### 8.1.13.2. Grzybica stóp

Grzybica stóp występowała z porównywalną częstością w grupie fingolimodu 1,25 mg i w grupie placebo w badaniu *Saida 2012*. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w tym aspekcie.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 284.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła grzybica stóp w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Saida 2012</i> (6 m-cy)*	1 (1,9)	54	2 (3,5)	57	0,52 (0,05; 5,89)	NIE p=0,60

\*występujące u co najmniej 5% osób w którejkolwiek z grup w badaniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań *Saida 2012*

### 8.1.14. Zaburzenia układu oddechowego

#### 8.1.14.1. Duszność

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania duszności na podstawie badania *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 285.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiły duszności w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	4 (4,3)	94	1 (1,1)	93	4,09 (0,45; 37,29)	NIE p=0,21

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

### 8.1.15. Zaburzenia psychiatryczne

#### 8.1.15.1. Depresja

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w stosunku do częstości występowania depresji na podstawie badania *Kappos 2006*.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 286.**

**Odsetek chorych, u których wystąpiła depresja w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Badanie	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
<i>Kappos 2006</i> (6 m-cy)	3 (3,2)	94	6 (6,5)	93	0,48 (0,12; 1,97)	NIE p=0,31

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

### 8.1.16. Fingolimod w dawce 1,25 mg w okresie 12 miesięcy

Na podstawie publikacji dotyczącej wyników uzyskanych przez uczestników badania *Saida 2012*, którzy kontynuowali terapię fingolimodem przez kolejnych 6 miesięcy wykazano, że u każdego z nich wystąpiło minimum jedno działanie niepożądane a ciężkie działania niepożądane występowały z częstością około 17-20%.

Spośród pozostałych najczęściej stwierdzano u chorych infekcje w ujęciu ogólnym (ok. 60-70%), zapalenie nosogardzieli (ok. 30-54%) oraz zaburzenia funkcjonowania wątroby (w zależności od przyjętej definicji od około 39 do 61%).

Poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie wyników.

**Tabela 287.**

**Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *Saida 2012*; FINGO 1,25 mg i PLC/FINGO 1,25 mg**

Działanie niepożądane	Fingolimod 1,25 mg (12 m-cy) N=54	Placebo/ Fingolimod 1,25 mg (7-12 m-cy) N=23
Działania niepożądane ogółem	54 (100,0)	23 (100,0)
Ciężkie działania niepożądane ogółem	11 (20,4)	4 (17,4)
Infekcje ciężkie lub o ciężkim nasileniu	0 (0,0)	b/d
Grypa	b/d	3 (13,0)
Grzybica stóp	1 (1,9)	b/d
Infekcje*	38 (70,4)	14 (60,9)

Działanie niepożądane	Fingolimod 1,25 mg (12 m-cy) N=54	Placebo/ Fingolimod 1,25 mg (7-12 m-cy) N=23
Infekcje grzybicze*	1 (1,9)	b/d
Próchnica zębów	6 (11,1)	b/d
Zakażenie wirusem grypy*	4 (7,4)	3 (13,0)
Zakażenie wirusem opryszczki*	3 (5,6)	b/d
Zapalenie nosogardzieli*	b/d	7 (30,4)
Zapalenie nosogardzieli	29 (53,7)	7 (30,4)
Nowotwory	0 (0,0)	0 (0,0)
Leukopenia	6 (11,1)	1 (4,3)
Obrzęk płamki żółtej	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia serca ogółem*	9 (16,7)	7 (30,4)
Blok przedsionkowo-komorowy (stopień drugi)*	3 (5,6)	3 (13,0)
Blok przedsionkowo-komorowy (stopień drugi)	b/d	3 (13,0)
Ciężki blok przedsionkowo-komorowy (stopień drugi)	2 (3,7)	b/d
Bradykardia*	8 (14,8)	3 (13,0)
Bradykardia	8 (14,8)	3 (13,0)
Ciężka bradykardia	8 (14,8)	2 (8,7)
Infekcje dolnych dróg oddechowych i płuc*	3 (5,6)	b/d
Infekcje górnych dróg oddechowych	32 (59,3)	b/d
Biegunka	7 (13,0)	b/d
Nieprawidłowe funkcje wątroby	21 (38,9)	9 (39,1)
Nieprawidłowe funkcje wątroby*	21 (38,9)	14 (60,9)
Infekcje dróg moczowych*	3 (5,6)	b/d
Ból głowy	5 (9,3)	b/d
Zawroty głowy	3 (5,6)	b/d
Podwyższony poziom ALT*	0 (0,0)	b/d
Podwyższony poziom gamma-	2 (8,7)	b/d

Działanie niepożądane	Fingolimod 1,25 mg (12 m-cy) N=54	Placebo/ Fingolimod 1,25 mg (7-12 m-cy) N=23
glutamylotransferazy*		
Zgony	0 (0,0)	0 (0,0)

\*działania niepożądane o szczególnym znaczeniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Saida 2012*

### 8.1.17. Fingolimod w dawce 1,25 mg względem placebo w okresie 24 miesięcy

Uzupełniająca ocena częstości występowania działań niepożądanych ogółem, jak również poszczególnych działań niepożądanych została opracowana na podstawie wyników badania *FREEDOMS 2010* dla porównania fingolimodu w dawce 1,25 mg względem placebo w czasie 24 miesięcy obserwacji.

Analiza statystyczna wyników wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść fingolimodu w odniesieniu do częstości występowania zakażenia dróg moczowych.

Przewagę placebo stwierdzono natomiast w odniesieniu do częstości działań niepożądanych prowadzących do zakończenia stosowania leku, zapalenia oskrzeli, leukopenii, limfopenii oraz podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 288.**

**Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 24 miesięcy na podstawie badania *FREEDOMS 2010*; FINGO 1,25 mg vs PLC**

Działanie niepożądane	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Działania niepożądane ogółem</b>							
Działania niepożądane ogółem	404 (94,2)	429	387 (92,6)	418	1,29 (0,75; 2,23)	n/d	n/d

Działanie niepożądane	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane prowadzące do zakończenia stosowania leku	61 (14,2)	429	32 (7,7)	418	2,00 (1,27; 3,14)	0,07 (0,02; 0,11)	NNH=15 (10; 50)
<b>Infekcje</b>							
Zapalenie nosogardzieli	112 (26,1)	429	115 (27,5)	418	0,93 (0,69; 1,26)	n/d	n/d
Infekcja górnych dróg oddechowych	206 (48,0)	429	211 (50,5)	418	0,91 (0,69; 1,19)	n/d	n/d
Infekcja dolnych dróg oddechowych	49 (11,4)	429	25 (6,0)	418	2,03 (1,23; 3,35)	n/d	n/d
Grypa	40 (9,3)	429	41 (9,8)	418	0,95 (0,60; 1,49)	n/d	n/d
Zakażenie dróg moczowych	23 (5,4)	429	47 (11,2)	418	0,45 (0,27; 0,75)	-0,06 (-0,10; -0,02)	NNT=17 (50; 100)
Infekcja wirusem opryszczki	25 (5,8)	429	33 (7,9)	418	0,72 (0,42; 1,24)	n/d	n/d
Zapalenie zatok	27 (6,3)	429	19 (4,5)	418	1,41 (0,77; 2,58)	n/d	n/d
Zapalenie gardła	25 (5,8)	429	24 (5,7)	418	1,02 (0,57; 1,81)	n/d	n/d
Zapalenie śluzówki nosa	18 (4,2)	429	25 (6,0)	418	0,69 (0,37; 1,28)	n/d	n/d
Zapalenie oskrzeli	39 (9,1)	429	15 (3,6)	418	2,69 (1,46; 4,95)	0,06 (0,02; 0,09)	NNH=17 (12; 50)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>							
Ból głowy	114 (26,6)	429	96 (23,0)	418	1,21 (0,89; 1,66)	n/d	n/d
Zawroty głowy	30 (7,0)	429	23 (5,5)	418	1,29 (0,74; 2,26)	n/d	n/d
Zawroty głowy	18 (4,2)	429	21 (5,0)	418	0,83 (0,43; 1,58)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia ogólnoustrojowe</b>							

Działanie niepożądane	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
Zmęczenie	47 (11,0)	429	45 (10,8)	418	1,02 (0,66; 1,57)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>							
Biegunka	40 (9,3)	429	31 (7,4)	418	1,28 (0,79; 2,09)	n/d	n/d
Nudności	38 (8,9)	429	36 (8,6)	418	1,03 (0,64; 1,66)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</b>							
Ból pleców	45 (10,5)	429	29 (6,9)	418	1,57 (0,97; 2,56)	n/d	n/d
Ból kończyn	24 (5,6)	429	28 (6,7)	418	0,83 (0,47; 1,45)	n/d	n/d
Ból stawów	27 (6,3)	429	33 (7,9)	418	0,78 (0,46; 1,33)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia układu oddechowego</b>							
Kaszel	37 (8,6)	429	34 (8,1)	418	1,07 (0,66; 1,73)	n/d	n/d
Duszność	23 (5,4)	429	19 (4,5)	418	1,19 (0,64; 2,22)	n/d	n/d
Ból jamy ustnej i gardła	17 (4,0)	429	29 (6,9)	418	0,55 (0,30; 1,02)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia krwi i limfy</b>							
Leukopenia	27 (6,3)	429	1 (0,2)	418	28,01 (3,79; 207,08)	0,06 (0,04; 0,08)	NNH=17 (13; 25)
Limfopenia	23 (5,4)	429	2 (0,5)	418	11,78 (2,76; 50,30)	0,05 (0,03; 0,07)	NNH=20 (15; 34)
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>							
Depresja	26 (6,1)	429	28 (6,7)	418	0,90 (0,52; 1,56)	n/d	n/d
Bezsenność	16 (3,7)	429	25 (6,0)	418	0,61 (0,32; 1,16)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</b>							
Nadciśnienie	27 (6,3)	429	16 (3,8)	418	1,69 (0,90; 3,18)	n/d	n/d
<b>Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych</b>							

Działanie niepożądane	Fingolimod 1,25 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	80 (18,6)	429	21 (5,0)	418	4,33 (2,62; 7,16)	0,14 (0,09; 0,18)	NNH=8 (6; 12)
<b>Zaburzenia metaboliczne</b>							
Hipercholesterolemia	26 (6,1)	429	26 (6,2)	418	0,97 (0,56; 1,70)	n/d	n/d
Wzrost masy ciała	14 (3,3)	429	22 (5,3)	418	0,61 (0,31; 1,20)	n/d	n/d
<b>Poważne działania niepożądane</b>							
Poważne działania niepożądane ogółem	51 (11,9)	429	56 (13,4)	418	0,87 (0,58; 1,31)	n/d	n/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *FREEDOMS 2010*

### 8.1.18. Fingolimod w dawce 5,0 mg względem placebo w okresie 6 miesięcy

W celu rozszerzenia analizy bezpieczeństwa fingolimodu przedstawiono wyniki badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego *Kappos 2006* dotyczącego porównania fingolimodu w dawce 5,0 mg względem placebo w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Analiza statystyczna wyników nie wykazała istotnych statystycznie różnic na korzyść fingolimodu w odniesieniu do częstości występowania żadnego z wymienionych działań niepożądanych.

Przewagę placebo stwierdzono natomiast w odniesieniu do częstości działań niepożądanych ogółem, zapalenia nosogardzieli, biegunki, nudności, zapalenia żołądka i jelit, duszności, leukopenii, bezsenności oraz podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

#### Tabela 289.

**Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w**



**okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO 5,0 mg vs PLC**

Działania niepożądane	Fingolimod 5,0 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Działania niepożądane ogółem</b>							
Działania niepożądane ogółem	90 (96,0)	94	76 (81,7)	93	5,03 (1,62; 15,60)	0,14 (0,05; 0,23)	8 (5; 20)
<b>Infekcje</b>							
Zapalenie nosogardzieli	26 (27,7)	94	14 (15,1)	93	2,16 (1,04; 4,46)	0,13 (0,01; 0,24)	8 (5; 100)
Grypa	7 (7,4)	94	3 (3,2)	93	2,41 (0,60; 9,64)	n/d	n/d
Zapalenie gardła	3 (3,2)	94	2 (2,2)	93	1,50 (0,24; 9,19)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>							
Ból głowy	18 (19,1)	94	13 (14,0)	93	1,46 (0,67; 3,18)	n/d	n/d
Zawroty głowy	7 (7,4)	94	5 (5,4)	93	1,42 (0,43; 4,63)	n/d	n/d
Astenia	1 (1,1)	94	6 (6,5)	93	0,16 (0,02; 1,32)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia ogólnoustrojowe</b>							
Zmęczenie	8 (8,5)	94	9 (9,7)	93	0,87 (0,32; 2,36)	n/d	n/d
Gorączka	7 (7,4)	94	1 (1,1)	93	7,40 (0,89; 61,40)	n/d	n/d
Wysypka	5 (5,3)	94	3 (3,2)	93	1,69 (0,39; 7,26)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>							
Biegunka	11 (11,7)	94	2 (2,2)	93	6,03 (1,30; 28,01)	0,10 (0,02; 0,17)	10 (6; 50)
Nudności	10 (10,6)	94	2 (2,2)	93	5,42 (1,15; 25,44)	0,08 (0,02; 0,15)	13 (7; 50)
Ból w górnej części jamy brzusznej	5 (5,3)	94	2 (2,2)	93	2,56 (0,48; 13,52)	n/d	n/d
Zaparcia	6 (6,4)	94	3 (3,2)	93	2,05 (0,50; 8,43)	n/d	n/d

Działania niepożądane	Fingolimod 5,0 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
Zapalenie żołądka i jelit	5 (5,3)	94	0 (0,0)	93	7,64 (1,30; 44,94)	0,05 (0,004; 0,10)	20 (10; 250)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</b>							
Ból pleców	8 (8,5)	94	3 (3,2)	93	2,79 (0,72; 10,87)	n/d	n/d
Ból kończyn	5 (5,3)	94	4 (4,3)	93	1,25 (0,32; 4,81)	n/d	n/d
Ból stawów	3 (3,2)	94	6 (6,5)	93	0,48 (0,12; 1,97)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia układu oddechowego</b>							
Duszność	12 (12,8)	94	1 (1,1)	93	13,46 (1,71; 105,80)	0,12 (0,05; 0,19)	9 (6; 20)
<b>Zaburzenia krwi i limfy</b>							
Leukopenia	5 (5,3)	94	0 (0,0)	93	7,64 (1,30; 44,94)	0,05 (0,004; 0,10)	20 (10; 250)
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>							
Depresja	3 (3,2)	94	6 (6,5)	93	0,48 (0,12; 1,97)	n/d	n/d
Bezsenność	6 (6,4)	94	0 (0,0)	93	7,72 (1,53; 39,12)	0,06 (0,01; 0,12)	17 (9; 100)
<b>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</b>							
Nadciśnienie	5 (5,3)	94	1 (1,1)	93	5,17 (0,59; 45,12)	n/d	n/d
<b>Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych</b>							
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych (potwierdzony)	11 (11,7)	94	1 (1,1)	93	12,19 (1,54; 96,48)	0,11 (0,04; 0,17)	10 (6; 25)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych (zgłoszony przez badacza)	7 (7,4)	94	2 (2,2)	93	3,66 (0,74; 18,11)	n/d	n/d

Działania niepożądane	Fingolimod 5,0 mg		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Poważne działania niepożądane</b>							
Zakończenie terapii z powodu poważnych działań niepożądanych	8 (8,5)	94	4 (4,3)	93	2,07 (0,60; 7,13)	n/d	n/d

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

### 8.1.19. Fingolimod w dawce 1,25 mg względem interferonu beta-1a i.m. w okresie 12 miesięcy

Uzupełniająca ocena częstości występowania działań niepożądanych ogółem, jak również poszczególnych działań niepożądanych została opracowana na podstawie wyników badania *TRANSFORMS 2010* dla porównania fingolimodu w dawce 1,25 mg względem interferonu beta-1a i.m. w czasie 12 miesięcy obserwacji.

Analiza statystyczna wyników wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść fingolimodu w odniesieniu do częstości występowania bólu mięśni, gorączki i infekcji grypopodobnych. Przewagę interferonu beta-1a i.m. stwierdzono natomiast w odniesieniu do częstości działań niepożądanych prowadzących do zakończenia stosowania leku, duszności, występowania znamion melanocytowych, nadciśnienia, podwyższonego poziomu ALT, poważnych działań niepożądanych ogółem.

Autorzy badania wskazują ponadto, że spośród wszystkich infekcji, które stwierdzono w okresie 12 miesięcy 93% były to infekcje o łagodnym przebiegu.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 290.**

**Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania *TRANSFORMS 2010*; FINGO 1,25 mg vs IFN beta-1a i.m.**

Działania niepożądane	Fingolimod 1,25 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			

Działania niepożądane	Fingolimod 1,25 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Działania niepożądane ogółem</b>							
Działania niepożądane ogółem	380 (90,5)	420	395 (91,6)	431	0,87 (0,54; 1,39)	n/d	n/d
Działania niepożądane prowadzące do zakończenia stosowania leku	42 (10,0)	420	16 (3,7)	431	2,88 (1,59; 5,21)	0,06 (0,03; 0,10)	17 (10; 34)
<b>Infekcje</b>							
Zapalenie nosogardzieli	93 (22,1)	420	88 (20,4)	431	1,11 (0,80; 1,54)	n/d	n/d
Infekcja górnych dróg oddechowych	36 (8,6)	420	27 (6,3)	431	1,40 (0,84; 2,36)	n/d	n/d
Grypa	28 (6,7)	420	32 (7,4)	431	0,89 (0,53; 1,51)	n/d	n/d
Zakażenie dróg moczowych	24 (5,7)	420	22 (5,1)	431	1,13 (0,62; 2,04)	n/d	n/d
Infekcja wirusem opryszczki	23 (5,5)	420	12 (2,8)	431	2,02 (0,99; 4,12)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>							
Ból głowy	96 (22,9)	420	88 (20,4)	431	1,15 (0,83; 1,60)	n/d	n/d
Zawroty głowy	23 (5,5)	420	21 (4,9)	431	1,13 (0,62; 2,08)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia ogólnoustrojowe</b>							
Zmęczenie	59 (14,0)	420	45 (10,4)	431	1,40 (0,93; 2,12)	n/d	n/d
Gorączka	15 (3,6)	420	77 (17,9)	431	0,17 (0,10; 0,30)	-0,14 (-0,18; -0,10)	8 (6; 10)
Infekcja grypopodobna	15 (3,6)	420	159 (36,9)	431	0,06 (0,04; 0,11)	-0,33 (-0,38; -0,28)	4 (3; 4)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>							
Biegunka	35 (8,3)	420	21 (4,9)	431	1,77 (1,02; 3,10)	n/d	n/d

Działania niepożądane	Fingolimod 1,25 mg		Interferon beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
Nudności	28 (6,7)	420	29 (6,7)	431	0,99 (0,58; 1,70)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</b>							
Ból pleców	27 (6,4)	420	23 (5,3)	431	1,22 (0,69; 2,16)	n/d	n/d
Ból kończyn	20 (4,8)	420	28 (6,5)	431	0,72 (0,40; 1,30)	n/d	n/d
Ból stawów	17 (4,0)	420	24 (5,6)	431	0,72 (0,38; 1,35)	n/d	n/d
Ból mięśni	14 (3,3)	420	44 (10,2)	431	0,30 (0,16; 0,56)	-0,07 (-0,10; -0,04)	15 (10; 25)
<b>Zaburzenia układu oddechowego</b>							
Kaszel	30 (7,1)	420	20 (4,6)	431	1,58 (0,88; 2,83)	n/d	n/d
Duszność	22 (5,2)	420	8 (1,9)	431	2,92 (1,29; 6,64)	0,03 (0,01; 0,06)	34 (17; 100)
<b>Nowotwory</b>							
Znamię melanocytowe	42 (10,0)	420	24 (5,6)	431	1,88 (1,12; 3,17)	0,04 (0,01; 0,08)	25 (13; 100)
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>							
Depresja	18 (4,3)	420	32 (7,4)	431	0,56 (0,31; 1,01)	n/d	n/d
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>							
Nadciśnienie	21 (5,0)	420	8 (1,9)	431	2,78 (1,22; 6,35)	0,03 (0,01; 0,06)	34 (17; 100)
<b>Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych</b>							
Podwyższony poziom ALT	24 (5,7)	420	8 (1,9)	431	3,20 (1,42; 7,22)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (17; 100)
<b>Poważne działania niepożądane</b>							
Poważne działania niepożądane ogółem	45 (10,7)	420	25 (5,8)	431	1,95 (1,17; 3,24)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (12; 100)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania TRANSFORMS 2010

### 8.1.20. Fingolimod w dawce 1,25 mg i 5,0 mg w okresie 18 miesięcy

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa fingolimodu w dawce 1,25 mg została przeprowadzona na podstawie badania *O'Connor 2009*, będącego kontynuacją badania *Kappos 2006*. Wyniki tego badania odnoszą się do okresu między 7. a 24. miesiącem obserwacji.

**Tabela 291.**

**Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 18 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO 1,25 mg i FINGO 0,5 mg**

Działanie niepożądane	Fingolimod 1,25 mg (N=87)	Fingolimod 5,0 mg (N=80)
Działania niepożądane ogółem	77 (88,5)	76 (95,0)
Zakończenie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	9 (10,3)	9 (11,3)
Poważne działania niepożądane ogółem	7 (8,0)	12 (15,0)
Ciężkie działania niepożądane ogółem	9 (10,3)	11 (13,8)
Zapalenie nosogardzieli	17 (19,5)	21 (26,3)
Ból głowy	13 (14,9)	9 (11,3)
Grypa	8 (9,2)	13 (16,3)
Limfopenia	10 (11,5)	12 (15,0)
Zmęczenie	8 (9,2)	3 (3,8)
Leukopenia	10 (11,5)	11 (13,8)
Podwyższony poziom ALT	5 (5,7)	4 (5,0)
Ból pleców	5 (5,7)	3 (3,8)

Działanie niepożądane	Fingolimod 1,25 mg (N=87)	Fingolimod 5,0 mg (N=80)
Nadciśnienie	9 (10,3)	4 (5,0)
Infekcja górnych dróg oddechowych	4 (4,6)	9 (11,3)
Depresja	5 (5,7)	3 (3,8)
Migrena	3 (3,4)	2 (2,5)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006*

### 8.1.21. Fingolimod w dawce 1,25 mg i 5,0 mg w okresie 36 miesięcy

Publikacja *Comi 2010* jest kontynuacją badania *Kappos 2006*, w której przedstawiono wyniki dla 36 miesięcy obserwacji. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które wystąpiły w grupie chorych poddanej terapii fingolimodem w dawce 1,25 mg oraz w grupie chorych, u których po okresie leczenia fingolimodem w dawce 5,0 mg dawka została zredukowana do 1,25 mg.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 292.**
**Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 36 miesięcy na podstawie badania Kappos 2006; FINGO 1,25 mg i FINGO 5,0/1,25 mg**

Działanie niepożądane	Fingolimod 1,25 mg (N=94)	Fingolimod 5,0/1,25 mg (N=94)
Działania niepożądane ogółem	91 (96,8)	93 (98,9)
Ciężkie działania niepożądane ogółem	16 (17,0)	20 (21,3)
Działania niepożądane ogółem związane z leczeniem	68 (72,3)	75 (79,8)
Poważne działania niepożądane ogółem	10 (10,6)	21 (22,3)
Infekcje ogółem	68 (72,3)	73 (77,7)
Ciężkie infekcje	2 (2,1)	2 (2,1)
Poważne infekcje	0 (0,0)	1 (1,1)
Zapalenie nosogardzieli	33 (35,1)	39 (41,5)
Ból głowy	33 (35,1)	24 (25,5)
Grypa	15 (16,0)	21 (22,3)
Kaszel	9 (9,6)	13 (13,8)
Limfopenia	14 (14,9)	14 (14,9)
Zmęczenie	17 (18,1)	15 (16,0)
Leukopenia	12 (12,8)	14 (14,9)
Podwyższony poziom ALT	12 (12,8)	15 (16,0)
Ból pleców	11 (11,7)	8 (8,5)
Ból kończyn	12 (12,8)	9 (9,6)



Działanie niepożądane	Fingolimod 1,25 mg (N=94)	Fingolimod 5,0/1,25 mg (N=94)
Ból stawów	9 (9,6)	9 (9,6)
Nadciśnienie	12 (12,8)	10 (10,6)
Infekcja górnych dróg oddechowych	8 (8,5)	13 (13,8)
Depresja	11 (11,7)	8 (8,5)
Biegunka	14 (14,9)	15 (16,0)
Nudności	9 (9,6)	13 (13,8)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Kappos 2006* - kontynuacja

### 8.1.22. Fingolimod w dawce 1,25 mg i 5,0 mg w okresie 48 miesięcy

Publikacja *Montalban 2009* (abstrakt konferencyjny) stanowi źródło danych na temat wyników uczestników badania *Kappos 2006*, którzy kontynuowali terapię przez 48 miesięcy. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały podane łącznie dla chorych leczonych fingolimodem w dawce 1,25 mg i 5,0 mg.

Wskazano, że profil bezpieczeństwa fingolimodu nie uległ zmianie względem doniesień pochodzących z krótszych okresów obserwacji. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były:

- zapalenie nosogardzieli (35%);
- ból głowy (31%);
- grypa (20%);
- zmęczenie (19%);
- ból pleców (17%);
- podwyższony poziom enzymów wątrobowych (15%).

Nie stwierdzono wystąpienia nowych przypadków poważnych infekcji, nowotworów skóry oraz infekcji wirusem opryszczki. Tylko 5 chorych (2,9%) przedwcześnie zakończyło udział w badaniu z powodu działań niepożądanych.

### **8.1.23. Fingolimod w dawce 1,25 mg i 5,0/1,25 mg oraz fingolimod/placebo w okresie 60 miesięcy**

Analiza częstości występowania działań niepożądanych ogółem oraz poszczególnych działań niepożądanych przeprowadzona po 60 miesiącach obserwacji chorych została przeprowadzona na podstawie badania *Kappos 2006* (publikacja *Montalban 2011*). Ocenie poddano 3 grupy chorych poddanych terapii fingolimodem po placebo, fingolimodem w dawce 1,25 mg oraz fingolimodem w dawce 5,0 po okresie leczenia fingolimodem w niższej dawce (1,25 mg).

Działania niepożądane ogółem, minimum jedno działanie niepożądane o ciężkim nasileniu oraz działania niepożądane prowadzące do utraty chorych z badania występowały ze zbliżoną częstością we wszystkich trzech analizowanych grupach. Dane odnoszące się do częstości występowania minimum jednego ciężkiego działania niepożądanego wskazują, że najczęściej stwierdzano je w grupie chorych poddanych terapii fingolimodem w dawce 5,0 mg (24,5%), podczas gdy znacznie rzadziej miały one miejsce w grupie chorych leczonych fingolimodem w dawce 1,25 mg (16,0%).

We wszystkich grupach najczęściej występowały infekcje w ujęciu ogólnym (ok. 70-82%), zapalenie nosogardzieli (ok. 31-45%) oraz ból głowy (ok. 27-38%).

U chorych, którzy rozpoczęli terapię fingolimodem po okresie przyjmowania placebo najczęściej występowały również zmęczenie (ok. 22%), ból pleców (ok. 20%), ból stawów (ok. 17%) oraz depresja, grypa i podwyższony poziom ALT (po ok. 16%).

W grupie poddanej leczeniu fingolimodem w dawce 1,25 mg najczęściej stwierdzano występowanie zmęczenia (ok. 21%), grypy (ok. 20%), nadciśnienia tętniczego (ok. 18%) oraz limfopenii, bólu pleców i biegunki (po 17%).

Wśród chorych, u których zwiększono dawkę fingolimodu z 1,25 mg do 5,0 mg najczęściej stwierdzano grypę (ok. 23%), kaszel (ok. 19%), ból pleców (ok. 18%), limfopenię, infekcje górnych dróg oddechowych, duszności i nudności (po 17%), biegunkę, podwyższony poziom ALT i zmęczenie (po 16%).

Należy zwrócić uwagę na znacznie wyższą częstość występowania części działań niepożądanych wśród chorych poddanych terapii fingolimodem w dawce 5,0 mg. Wśród tych działań należy wskazać infekcje w ujęciu ogólnym oraz infekcje górnych dróg oddechowych, nudności, zapalenie nosogardzieli, grypę, kaszel oraz duszność.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 293.**

**Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 60 miesięcy leczenia na podstawie badania *Kappos 2006*; FINGO/PLC, FINGO 1,25 mg, FINGO 5,0/1,25 mg**

Działanie niepożądane	Fingolimod/PLC (N=93)	Fingolimod 1,25 mg (N=94)	Fingolimod 5,0/1,25 mg (N=94)
Działania niepożądane ogółem	89 (95,7)	92 (97,9)	93 (98,9)
Minimum 1 działanie niepożądane o ciężkim nasileniu	25 (26,9)	19 (20,2)	23 (24,5)
Minimum 1 ciężkie działanie niepożądane	19 (20,4)	15 (16,0)	25 (26,6)
Infekcje ogółem	68 (73,1)	66 (70,2)	77 (81,9)
Infekcje o ciężkim nasileniu	2 (2,2)	4 (4,3)	4 (4,3)
Ciężkie infekcje	4 (4,3)	0 (0,0)	2 (2,1)
Działania niepożądane prowadzące do utraty chorych z badania	20 (21,5)	23 (24,5)	21 (22,3)
Limfopenia	12 (12,9)	16 (17,0)	16 (17,0)
Biegunka	10 (10,8)	16 (17,0)	15 (16,0)
Nudności	8 (8,6)	9 (9,6)	16 (17,0)
Zmęczenie	20 (21,5)	20 (21,3)	15 (16,0)
Zapalenie nosogardzieli	29 (31,2)	37 (39,4)	42 (44,7)
Grypa	15 (16,1)	19 (20,2)	22 (23,4)

Działanie niepożądane	Fingolimod/PLC (N=93)	Fingolimod 1,25 mg (N=94)	Fingolimod 5,0/1,25 mg (N=94)
Infekcja górnych dróg oddechowych	14 (15,1)	13 (13,8)	16 (17,0)
Podwyższony poziom ALT	15 (16,1)	12 (12,8)	15 (16,0)
Ból pleców	19 (20,4)	16 (17,0)	17 (18,1)
Ból stawów	16 (17,2)	12 (12,8)	11 (11,7)
Ból głowy	29 (31,2)	35 (37,2)	25 (26,6)
Depresja	15 (16,1)	12 (12,8)	11 (11,7)
Kaszel	10 (10,8)	14 (14,9)	18 (19,1)
Duszność	4 (4,3)	7 (7,4)	16 (17,0)
Nadciśnienie tętnicze	9 (9,7)	17 (18,1)	10 (10,6)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Kappos 2006

### 8.1.24. Podsumowanie uzupełniającej analizy bezpieczeństwa fingolimodu

Autorzy badań wskazują, że w większości przypadków działania niepożądane związane z terapią fingolimodem przebiegają łagodnie.

Analiza zgromadzonych w ramach uzupełniającej oceny profilu bezpieczeństwa wykazała, że niezależnie od okresu leczenia i stosowanej dawki leku, terapia fingolimodem wiąże się z podwyższoną częstością występowania działań niepożądanych, takich jak: bradykardia, ciężka bradykardia, zaburzenia funkcji wątroby, podwyższony poziom enzymów wątrobowych oraz biegunka,

Należy zaznaczyć, że część stwierdzanych u chorych leczonych fingolimodem działań niepożądanych może wynikać z naturalnego przebiegu choroby.

### 8.1.25. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa fingolimodu na podstawie dokumentu PSUR

W poniższych podrozdziałach zaprezentowano dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa fingolimodu, uzyskane z okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) z okresu 01-03-2011 do 31-08-2011 oraz 01-09-2011 do 29-02-2012. Poszczególne podrozdziały zawierają tabele z działaniami niepożądanymi podzielonymi według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, słownik ujednoliconej terminologii medycznej). Uwzględniono również podział działań na zdarzenia raportowane przez pracowników służby zdrowia oraz osoby nie będące pracownikami służby zdrowia. W tabelach rozrózono pierwotne (wcześniej nie znane) i wtórne (wcześniej nie znane) działania niepożądane oraz stopień nasilenia działań niepożądanych.

W tabelach przedstawiono liczbę zdarzeń zareportowanych w okresie dwunastu miesięcy (od 01-03-2011 do 31-08-2011 oraz od 01-09-2011 do 29-02-2012). W pierwszym półrocznym okresie odnotowano w sumie 8937 przypadków wystąpienia działań niepożądanych u łącznie 2996 osób, w drugim zaś 12184 przypadków u łącznie 4325 osób.

#### 8.1.25.1. Zdarzenia raportowane przez pracowników służby zdrowia

**Tabela 294.**  
**Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	14	5	31	8	58
Leukocytoza	0	0	1	0	1
Leukopenia	4	1	14	0	19
Limfopenia	7	0	10	0	17
Monocytoza	0	0	1	0	1
Neutrofilia	0	1	0	0	1
Neutropenia	3	0	3	2	8

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Niedokrwistość	0	1	1	1	3
Pancytopenia	0	0	0	2	2
Samoistna plamica małopłytkowa	0	0	0	1	1
Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	0	2	1	0	3
Zapalenie węzłów chłonnych	0	0	0	1	1
Zespół hemolityczno-mocznicowy	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	62	19	41	16	138
Ból węzłów chłonnych	0	1	0	0	1
Eozynofilia	0	1	0	0	1
Koagulopatia	0	0	0	1	1
Leukocytoza	0	1	2	2	5
Leukopenia	29	0	7	0	36
Limfocytoza	0	0	0	1	1
Limfopenia	30	0	23	0	53
Naciek limfocytarny	0	0	0	1	1
Nadkrzepliwość	0	0	0	1	1
Neutropenia	3	1	4	0	8
Niedokrwistość	0	3	3	0	6
Niedokrwistość normocytowa normobarwliwa	0	1	0	0	1
Niedokrwistość pokrwotoczna	0	0	0	1	1
Niedokrwistość z niedoboru żelaza	0	1	0	0	1
Pancytopenia	0	0	0	1	1
Powiększenie węzłów chłonnych	0	6	1	2	9
Samoistna plamica małopłytkowa	0	0	1	0	1
Splenomegalia	0	0	0	1	1
Trombocytopenia	0	4	0	4	8
Trombocytoza	0	0	0	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 295.**  
**Zaburzenia serca**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
<b>Zaburzenia serca</b>	13	33	106	45	197
<b>Arytmia</b>	0	0	2	2	4
<b>Arytmia komorowa</b>	0	1	0	0	1
<b>Blok prawej odnogi pęczka Hisa</b>	0	0	1	0	1
<b>Blok przedsionkowo komorowy</b>	0	0	2	0	2
<b>Blok przedsionkowo komorowy (pierwszy stopień)</b>	0	0	13	1	14
<b>Blok przedsionkowo komorowy (drugi stopień)</b>	0	0	14	0	14
<b>Bradyarytmia</b>	0	0	2	0	2
<b>Bradykardia</b>	9	0	51	0	60
<b>Bradykardia zatokowa</b>	2	1	11	0	14
<b>Ciężki zawał mięśnia sercowego</b>	0	0	0	3	3
<b>Częstoskurcz</b>	0	3	1	3	7
<b>Częstoskurcz komorowy</b>	0	0	0	1	1
<b>Częstoskurcz zatokowy</b>	0	0	0	1	1
<b>Dusznicza bolesna</b>	0	0	0	4	4
<b>Niemiarowość zatokowa</b>	0	1	3	1	5
<b>Niewydolność zastawki trójdzielnej</b>	0	0	0	1	1
<b>Palpitacje</b>	2	22	4	9	37
<b>Przerost komór</b>	0	0	0	1	1
<b>Rytm węzłowy</b>	0	0	1	0	1
<b>Sinica</b>	0	1	0	0	1
<b>Skurcz dodatkowy komorowy</b>	0	2	0	3	5
<b>Temponada serca</b>	0	0	0	1	1
<b>Trzepotanie przedsionków</b>	0	0	0	1	1
<b>Trzepotanie serca</b>	0	0	0	2	2
<b>Zaburzenia czynności</b>	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
komór					
Zaburzenia czynności serca	0	2	0	3	5
Zaburzenia przewodnictwa	0	0	1	0	1
Zamknięcie tętnicy wieńcowej	0	0	0	1	1
Zatrzymanie akcji serca	0	0	0	1	1
Zawał mięśnia sercowego	0	0	0	4	4
Zwężenie tętnicy wieńcowej	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia serca	45	71	118	79	313
Arterioskleroza tętnic wieńcowych	0	0	0	1	1
Arytmia	0	1	0	6	7
Blok lewej odnogi pęczka Hisa	0	0	0	2	2
Blok przedsionkowo-komorowy	0	0	2	0	2
Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia	6	0	20	1	27
Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia	0	0	24	0	24
Blok przedsionkowo-komorowy III stopnia	0	0	2	0	2
Bradyarytmia	1	0	0	0	1
Bradykardia	29	0	30	0	59
Bradykardia zatokowa	5		16	1	22
Brak prawej odnogi pęczka Hisa	0	1	0	4	5
Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca	0	0	0	1	1
Częstoskurcz	0	9	0	4	13
Częstoskurcz komorowy	0	0	1	0	1
Częstoskurcz nadkomorowy		1		2	3
Częstoskurcz zatokowy	0	1	0	1	2



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Dodatkowe skurcze nadkomorowe	0	4	1	0	5
Dusznicza bolesna	0	1	0	5	6
Dysfunkcja rozkurczowa	0	1	0	1	2
Dyskomfort serca	0	1	0	0	1
Hipokineza komory	0	1	0	0	1
Migotanie przedsionków	0	0	1	8	9
Niedomykalność zastawki aortalnej	0	1	0	1	2
Niedomykalność zastawki mitralnej	0	4	1	0	5
Niedomykalność zastawki trójdzielnej	0	1	1	1	3
Niemiarowość zatokowa	0	0	2	0	2
Niestabilna dławica piersiowa	0	0	0	1	1
Niewydolność serca	0	0	0	1	1
Palpitacje	3	28	6	14	51
Przerost lewej komory	0	2	0	0	2
Przerost prawej komory	0	0	0	1	1
Rozszerzenie lewego przedsionka	0	2	1	0	3
Rozszerzenie prawego przedsionka	0	0	0	1	1
Rytm komorowy	0	0	1	0	1
Rytm węzłowy	0	0	3	0	3
Sinica	0	1	0	0	1
Skurcz dodatkowy komorowy	1	5	1	2	9
Skurcze dodatkowe	0	2	2	2	6
Trzepotanie serca	0	1	1	0	2
Wstrząs kardiogeny	0	0	0	1	1
Wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowego	0	1	0	0	1
Wypadanie płątka zastawki mitralnej	0	1	0	0	1
Zaburzenie czynności	0	0	0	2	2

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
lewej komory					
Zaburzenie przewodnictwa	0	0	1	2	3
Zaburzenie sercowe	0	1	1	3	5
Zapalenie osierdzia	0	0	0	2	2
Zatrzymanie krążenia i oddechu	0	0	0	1	1
Zawał mięśnia sercowego	0	0	0	6	6
Zwężenie tętnicy wieńcowej	0	0	0	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 296.**  
**Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0	0	0	1	1
Niedowidzenie wrodzone	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0	0	0	1	1
Zwężenie odźwiernika	0	0	0	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 297.**  
**Zaburzenia ucha i błędnika**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia ucha i błędnika	0	20	2	5	27
Ból ucha	0	4	0	0	4
Zaburzenia ucha środkowego	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Dyskomfort ucha	0	2	0	0	2
Krwawienie z ucha	0	0	0	1	1
Korek woskowinowy	0	1	0	0	1
Perforacja błony bębenkowej	0	0	0	1	1
Pozycyjne zawroty głowy	0	3	0	1	4
Szumy uszne	0	2	0	0	2
Zawroty głowy	0	8	2	1	11
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia ucha i błędnika	2	29	3	7	41
Ból ucha	1	4	0	1	6
Choroba lokomocyjna	0	1	0	0	1
Dyskomfort ucha	0	0	1	0	1
Głuchota nerwowo-czuciowa	0	0	0	1	1
Nadwrażliwość na dźwięki	0	1	0	0	1
Nagła utrata słuchu	0	0	0	1	1
Niedosłuch	0	3	0	0	3
Szumy uszne	0	6	0	0	1
Utrata słuchu	0	0	1	1	2
Zaburzenia słuchu	0	2	0	0	2
Zawroty głowy	1	12	1	3	17

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 298.**  
**Zaburzenia endokrynologiczne**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia endokrynologiczne	0	1	0	0	1
Niedoczynność tarczycy	0	1	0	0	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia endokrynologiczne	0	2	0	1	3

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Nadczynność tarczycy	0	1	0	0	1
Niewydolność nadnerczy	0	0	0	1	1
Niedoczynność tarczycy	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 299.**  
**Zaburzenia oka**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia oka	65	133	152	88	438
Alergiczne zapalenie spojówek	0	0	0	1	1
Astenopia	0	1	0	0	1
Astygmatyzm	0	1	0	0	1
Ból oka	14	1	5	2	22
Chorioretinopatia	0	0	0	2	2
Dalekowzroczność starcza	0	1	0	0	1
Degeneracja plamki żółtej	0	0	0	1	1
Diplopia	0	6	4	3	13
Dyskomfort oczny	0	1	0	0	1
Dysmetria oczna	0	0	0	1	1
Fotopsja	0	3	4	0	7
Gradówka	0	1	0	0	1
Jaskra	0	0	0	1	1
Krótkowzroczność	0	2	0	0	2
Krwawienie do siatkówki	0	0	0	1	1
Krwawienie oka	0	0	0	1	1
Krwawienie podspojówkowe	0	0	0	1	1
Krwotok do ciała szklanego	0	0	0	1	1
Ksantopsja	0	1	0	0	1
Kurcz powiek	1	1	1	2	5
Metamorfopsja	0	0	1	3	4

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Męty ciała szklanego	0	7	1	3	11
Mroczki	0	1	0	1	2
Mroczki migoczące	0	1	0	0	1
Nabyta ślepotą barw	0	0	2	0	2
Nabyte zwężenie dróg łzowych	0	0	0	1	1
Nadwrażliwość oka	0	3	0	0	3
Nadwzroczność	0	2	0	0	2
Niedoczulica oka	0	0	1	0	1
Niewyraźne widzenie	46	0	39	5	90
Obniżona ostrość widzenia	1	23	17	7	48
Obrzęk oka	0	3	0	0	3
Obrzęk powieki	0	3	0	1	4
Obrzęk siatkówki	0	0	1	2	3
Obrzęk płamki żółtej	0	0	45	0	45
Obrzęk wokół oczu	0	0	0	2	2
Oddzielenie ciała szklanego	0	0	0	1	1
Ograniczona ostrość widzenia	1	8	17	5	31
Opadanie powieki	0	3	2	0	5
Opuchlizna oka	0	10	0	6	16
Podrażnienie oka	0	5	0	1	6
Przedarcie siatkówki	0	0	0	1	1
Przekrwienie oka	0	8	0	2	10
Rumień powiek	0	0	0	1	1
Suchość oka	0	7	0	0	7
Ślepotą	0	0	1	0	1
Ślepotą jednostronna	0	0	1	3	4
Ślepotą przejściowa	0	0	0	1	1
Światłowstręt	1	4	0	1	6
Świąd oka	0	5	0	1	6
Świąd powieki	0	0	0	1	1
Torbiel płamki żółtej	0	0	1	1	2
Torbielowaty obrzęk płamki żółtej	0	0	3	0	3
Wrażenie „ciała obcego” w oku	0	1	0	0	1
Wyciek z oka	0	1	2	1	4

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Wzmoczone łzawienie	0	6	0	2	8
Zaburzenia ciała szklistego	0	0	0	1	1
Zaburzenia funkcji oka	0	5	3	0	8
Zaburzenia nerwu wzrokowego	0	1	0	0	1
Zaburzenia ruchów gałki ocznej	0	2	0	1	3
Zaburzenia siatkówki	0	0	0	1	1
Zaburzenia tarczy nerwu wzrokowego	0	0	0	1	1
Zaćma	0	0	0	2	2
Zaćma jądrowa	0	0	0	1	1
Zamknięcie żyły siatkówki	0	0	0	1	1
Zanik nerwu wzrokowego	0	0	0	2	2
Zapalenie naczyńówki	0	0	0	1	1
Zapalenie naczyńówki oka	0	0	0	3	3
Zapalenie powiek	0	1	0	1	2
Zapalenie rogówki i spojówki	0	1	0	0	1
Zapalenie spojówek	1	1	1	0	3
Zażółcenie białkówki	0	1	0	0	1
Zez	0	1	0	0	1
Zmętnienie soczewki	0	0	0	1	1
Zwyrodnienie plamki żółtej	0	0	0	2	2
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia oka	113	150	159	61	483
Nadwrażliwość oka	0	5	0	0	5
Zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego	0	0	1	0	1
Astenotopia	0	1	0	0	1
Blizna w plamce żółtej	0	0	1	0	1
Ból oka	26	1	5	1	33
Ból powieki	0	1	0	0	1
Chromatopsja	0	2	0	0	2
Degeneracja plamki żółtej	0	0	0	3	3

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Diplopia	2	7	5	1	15
Fotopsja	0	0	0	1	1
Jaskrowy zanik tarczy nerwu wzrokowego	0	1	0	0	1
Krwawienie do siatkówki	0	0	1	1	2
Krwawienie podspojówkowe	0	0	0	1	1
Krwawienie z oka	0	1	0	0	1
Krwotok na tarczy nerwu wzrokowego	0	0	0	1	1
Kurcz powiek	0	4	0	0	4
Metamorfopsja	0	1	3	0	4
Męty ciała szklistego	0	0	1	0	1
Mroczki	0	0	2	3	5
Mroczki migoczące	0	0	1	0	1
Nabyta ślepotą barw	0	0	0	1	1
Nadmierne mruganie	0	1	0	0	1
Niedokrwienie siatkówki	0	0	0	1	1
Niedomykalność powieki	0	1	0	0	1
Niedowład mięśni gałki ocznej	0	1	0	0	1
Nieprawidłowości nabłonka rogówki	0	0	0	1	1
Nierówne źrenice	0	2	0	0	2
Niewyraźne widzenie	66	1	30	6	103
Obrzęk oka	0	2	0	0	2
Obrzęk płamki żółtej	1	0	65	0	66
Obrzęk powieki	0	3	0	1	4
Obrzęk siatkówki	0	0	1	0	1
Obrzęk twardówki	0	0	0	1	1
Obrzęk wokół oczu	0	0	0	1	1
Odwartwienie siatkówki	0	0	0	1	1
Oftalmoplegia	0	0	2	1	3
Opadanie powieki	2	0	0	1	3
Opuchlizna oka	0	6	2	0	8
Podrażnienie oka	0	4	0	0	4
Podrażnienie powieki	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Pogorszenie ostrości wzroku	2	11	13	5	31
Powstawanie nowych naczyń w obrębie siatkówki	0	0	1	0	1
Przekrwienie oka	1	5	0	1	7
Przekrwienie twardówki	0	0	0	1	1
Rumień powiek	0	1	0	0	1
Suchość oka	0	10	0	0	10
Ślepotą	0	0	0	3	3
Ślepotą jednostronna	0	0	1	1	2
Ślepotą przejściowa	0	1	1	1	3
Ślepotą zmierzchowa	0	0	0	1	0
Światłowstręt	0	5	1	0	6
Świąd oka	0	3	0	0	3
Tętniak siatkówki	0	0	1	0	1
Tłuszczak	0	1	0	0	1
Torbiel płamki żółtej	0	1	0	0	1
Torbielowaty obrzęk płamki żółtej	1	0	3	0	4
Wrażenie "ciała obcego" w oku	0	1	0	0	1
Wyciek z oka	0	2	0	0	2
Wyprysk na skórze powiek	0	3	0	0	3
Wysięk siatkówkowy	0	0	1	0	1
Wytrzeszcz	0	2	0	0	1
Wzmoczone łzawienie	2	3	0	0	5
Zaburzenia odruchu źrenicznego	1	0	0	0	1
Zaburzenia oka	0	6	2	1	9
Zaburzenia powieki	0	1	0	0	1
Zaburzenia refrakcji	0	1	0	0	1
Zaburzenia rogówki	0	0	0	2	2
Zaburzenia ruchów gałki ocznej	1	0	0	0	1
Zaburzenia siatkówki	0	0	0	1	1
Zaburzenia tarczy nerwu wzrokowego	1	0	0	0	1
Zaburzenia twardówki	0	1	0	0	1



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zaburzenia widzenia	3	37	14	4	58
Zaćma	0	1	0	3	4
Zaćma jądrowa	0	1	0	2	3
Zaćma podtorebkowa	0	0	0	2	2
Zapalenie ciała szklistego	0	0	0	1	1
Zapalenie naczyńówki oka	0	0	0	1	1
Zapalenie oka	1	2	0	0	3
Zapalenie powiek	1	0	0	0	1
Zapalenie spojówek	2	4	0	0	6
Zapalenie twardówki	0	0	0	1	1
Zez	0	0	0	1	1
Zgrubienie powiek	0	1	0	0	1
Zrosty tęczówki	0	0	1	0	1
Zwyrodnienie płamki żółtej	0	0	0	2	2

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 300.**  
**Zaburzenia żołądka i jelit**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia żołądka i jelit	63	308	36	71	478
Afagia	0	1	1	0	2
Aftowe zapalenie jamy ustnej	0	4	0	0	4
Biegunka	55	2	12	1	70
Bolesne parcie na stolec	0	1	0	0	1
Ból brzucha	0	20	2	6	28
Ból dziąseł	0	1	0	0	1
Ból jamy ustnej	0	3	0	0	3
Ból w nadbrzuszu	0	16	1	4	21
Ból w podbrzuszu	0	0	0	1	1
Ból zęba	0	1	0	1	2

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Ból żołądka i jelit	0	1	0	0	1
Choroba zęba	0	1	0	1	2
Dysfagia	0	1	1	3	5
Dyspepsja	0	9	0	1	10
Gazy jelitowe	0	4	0	0	4
Krwawa biegunka	0	0	1	0	1
Krwawienie w obrębie żołądka i jelit	0	0	0	1	1
Łuszczenie nabłonka języka	0	1	0	0	1
Nadkwaśność	0	1	0	0	1
Niedoczulica jamy ustnej	0	3	1	1	5
Niedostateczna motoryka żołądka i jelit	0	1	0	0	1
Nieprzyjemny zapach z ust	0	1	0	0	1
Nieregularność wypróżnień	0	2	0	0	2
Nietrzymanie kału	0	3	0	0	3
Nudności	4	111	6	17	138
Obecność świeżej krwi w stolcu	0	0	1	2	3
Obrzęk jamy ustnej	0	0	0	1	1
Obrzęk ust	0	0	0	1	1
Odbarwiony stolec	0	1	0	0	1
Odbijanie się	0	2	0	0	2
Odynofagia	0	1	0	0	1
Opuchlizna języka	0	1	0	1	2
Opuchlizna ust	0	2	0	1	3
Owrzodzenie jamy ustnej	0	4	0	1	5
Parestezje w jamie ustnej	0	1	0	0	1
Pęcherze na języku	0	1	0	0	1
Pęcherz na wardze	0	1	1	0	2
Próchnica zębów	0	0	0	2	2
Przetoka odbytnicza	0	0	0	1	1
Przepuklina rozworu przełykowego	0	0	0	1	1
Refluks żołądkowo-	0	6	0	1	7

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
przełykowy					
Rumień dziąseł	0	1	0	0	1
Suchość jamy ustnej	0	12	1	1	14
Suchość ust	0	1	0	0	1
Tkliwość uciskowa brzucha	0	0	1	0	1
Uczucie dyskomfortu w brzuchu	2	18	1	1	22
Wykwity błony śluzowej jamy ustnej	0	0	1	0	1
Wymioty	2	29	1	9	41
Wymioty krwawe	0	0	0	2	2
Wzdęcia	0	10	0	2	12
Zaburzenia czynności żołądka	0	1	0	0	1
Zaburzenia funkcji języka	0	1	0	0	1
Zaburzenia funkcjonowania jelit	0	1	0	0	1
Zaburzenia funkcjonowania żołądka i jelit	0	2	0	0	2
Zaburzenia w jamie ustnej	0	1	1	0	2
Zapalenie błony śluzowej przełyku	0	1	0	2	3
Zapalenie błony śluzowej żołądka	0	0	0	1	1
Zapalenie dziąseł	0	1	0	0	1
Zapalenie jelita grubego	0	0	1	1	2
Zapalenie jamy ustnej	0	1	1	0	2
Zaparcia	0	18	0	2	20
Zespół pieczenia jamy ustnej	0	1	1	0	2
Zatrucie pokarmowe	0	0	0	1	1
Złe wchłanianie pokarmu	0	1	0	0	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia żołądka i jelit	74	321	34	79	508
Afagia	0	1	1	0	2
Aftowe zapalenie jamy ustnej	0	4	0	0	4

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Antralne poszerzenia naczyń	0	0	0	1	1
Biegunka	60	1	12	1	74
Błady stolec	0	1	0	0	1
Ból jamy brzusznej	1	12	2	6	21
Ból w nadbrzuszu	0	22	0	2	24
Ból w obrębie jamy ustnej	0	4	0	0	4
Ból w podbrzuszu	0	1	1	1	3
Ból warg	0	1	0	0	1
Ból zęba	0	4	0	0	4
Ból żołądka i jelit	0	0	0	1	1
Częste wypróżnienia	0	1	0	0	1
Dolegliwości w jamie ustnej	0	1	0	0	1
Dysfagia	0	5	7	5	17
Dyskomfort w okolicy odbytu i odbytnicy	0	1	0	0	1
Gazy jelitowe	0	5	0	0	5
Guzy krwawnicowe	0	1	0	0	1
Krwawa biegunka	0	0	0	1	1
Krwawienie w obrębie żołądka i jelit	0	0	0	1	1
Krwawienie wrzodu w obrębie żołądka i jelit	0	0	0	1	1
Krwawienie z dziąseł	0	1	0	0	1
Niedoczulica jamy ustnej	0	3	0	1	4
Niedrożność jelit	0	0	0	1	1
Nieprawidłowy kał	0	1	0	0	1
Nieregularność wypróżnień	0	0	0	1	1
Niestrawność	0	12	0	1	13
Nietrzymanie kału	0	0	0	1	1
Nudności	4	123	3	18	148
Obecność świeżej krwi w stolcu	0	1	0	1	2
Obrzęk podniebienia	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Odbijanie się	0	1	0	1	2
Odruchy wymiotne	0	1	0	0	1
Odynofagia	0	0	1	0	1
Opory wyczuwalne w jamie brzusznej	0	0	0	1	1
Opuchlizna dziąseł	0	1	0	0	1
Opuchlizna języka	0	1	0	1	2
Opuchlizna warg	0	1	0	0	1
Owrzodzenie jamy ustnej	0	4	0	1	5
Owrzodzenie języka	0	1	0	0	1
Perforacja jelita	0	0	0	1	1
Pęcherz na wardze	1	0	0	0	1
Pęcherze na języku	0	1	0	0	1
Płytką nazębna	0	1	0	0	1
Powiększenie gruczołów ślinowych	0	0	0	1	1
Przepuklina brzuszna	0	0	0	1	1
Przerost błony śluzowej żołądka	0	0	0	1	1
Refluks żołądkowo-przełykowy	0	3	0	1	4
Rumień błony śluzowej jamy ustnej	0	1	0	0	1
Ruszający się ząb	1	0	0	0	1
Stolec smołowaty	0	0	0	1	1
Suchość jamy ustnej	0	4	0	0	4
Suchość warg	0	1	0	0	1
Tkliwość uciskowa brzucha	0	0	1	0	1
Uchylek	0	0	0	1	1
Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej	1	18	1	2	22
Uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu	1	2	0	0	3
Upośledzone	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
opróżnianie żołądka					
Wrażliwość zębów	0	1	0	0	1
Wymioty	1	32	2	7	42
Wzdęcia	0	5	1	0	6
Zaburzenia czucia w jamie ustnej	2	0	1	0	3
Zaburzenia czynności żołądka	0	1	0	0	1
Zaburzenia funkcji języka	0	0	0	1	1
Zaburzenia funkcjonowania żołądka i jelit	1	1	0	0	2
Zaburzenia w obrębie warg	0	1	0	1	2
Zaburzenia żołądka i jelit	0	3	0	0	3
Zapalenie błony śluzowej żołądka	1	0	0	1	2
Zapalenie jamy ustnej	0	0	0	1	1
Zapalenie jelit	0	0	0	1	1
Zapalenie ozębnej	0	1	0	0	1
Zapalenie trzustki	0	0	0	3	3
Zaparcia	0	26	1	2	29
Zatrucie pokarmowe	0	0	0	1	1
Zespół jelita drażliwego	0	0	0	1	1
Zespół pieczenia jamy ustnej	0	1	0	2	3
Zmiana rytmu wypróżnień	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 301.**  
**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
od 01-03-2011 do 31-08-2011					

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	129	443	120	115	807
Abazja	0	0	1	1	2
Apatia	7	28	5	3	43
Astenia	60	2	22	5	89
Ból	5	32	13	4	54
Ból pachy	0	1	0	1	2
Ból twarzy	0	3	1	0	4
Ból w klatce piersiowej	0	30	4	24	58
Ból w klatce piersiowej nie związany z sercem	0	0	0	1	1
Dolegliwości w obrębie klatki piersiowej	0	24	4	20	48
Dreszcze	1	12	5	3	21
Dyskomfort	0	2	1	0	3
Gorączka	4	15	14	5	38
Hipertermia	0	2	0	0	2
Infekcja grypopodobna	22	0	2	0	24
Interakcje leków	0	1	2	1	4
Kociokwik	1	1	0	0	2
Miejscowy obrzęk	0	0	0	1	1
Miejscowa opuchlizna	0	0	0	1	1
Nadmierny wzrost energii	0	3	0	0	3
Nawrót objawów choroby z odstawienia	0	1	0	0	1
Nieskuteczność leku	11	0	3	0	14
Nietolerancja leków	0	2	0	0	2
Nietolerancja temperatury	0	5	0	0	5
Obniżone działanie leku	1	0	0	0	1
Obrzęk	0	2	0	0	2
Obrzęk obwodowy	0	20	1	10	31
Obrzęk twarzy	0	1	0	1	2
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	0	0	2	1	3
Opuchlizna	0	1	1	2	4

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Ospalność	0	5	0	0	5
Pogorszenie objawów choroby towarzyszącej	0	2	0	0	2
Pogorszenie stanu zdrowia	0	1	1	0	2
Pragnienie	0	1	0	0	1
Progresja choroby towarzyszącej	0	0	0	1	1
Reakcja zapalna	0	0	0	2	2
Rozdrażnienie	0	2	1	0	3
Uczucie bycia pijanym	0	1	0	0	1
Uczucie gorąca	0	6	1	1	8
Uczucie roztrzęsienia	0	2	0	0	2
Uczucie zimna	0	11	0	0	11
Upośledzenie gojenia się ran	0	1	0	0	1
Utonięcie	0	0	0	1	1
Wrażliwość	0	1	0	0	1
Wrzód	0	1	0	0	1
Wypływ wydzieliny	0	1	0	0	1
Wysypka na błonkach śluzowych	0	0	1	0	1
Zaburzenia chodu	2	24	18	9	53
Zespół przewlekłego zmęczenia	0	1	0	0	1
Zgon	0	0	0	1	1
Zgrubienie	0	0	0	1	1
Złe samopoczucie	3	17	2	0	22
Zmęczenie	12	177	15	15	219
Zmniejszenie tolerancji wysiłku	0	1	0	0	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	176	526	103	128	933
Abazja	0	3	3	1	7
Apatia	7	42	5	5	59
Astenia	48	1	15	5	69
Ból	4	38	10	5	57
Ból twarzy	0	0	0	1	1
Ból w klatce piersiowej	1	26	3	28	58



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Ból w klatce piersiowej z przyczyn niekardiologicznych	0	1	0	1	2
Brak odpowiedzi terapeutycznej	1	0	0	0	1
Niedrożność urządzenia	0	0	0	1	1
Dolegliwości w obrębie klatki piersiowej	1	31	3	13	48
Dreszcze	6	21	3	2	32
Dyskomfort	0	2	0	1	3
Eutanazja	0	0	0	2	2
Głód	0	1	0	0	1
Gorączka	15	19	11	5	50
Guzek	0	1	0	0	1
Hipotermia	0	1	0	0	1
Infekcja grypopodobna	34	1	3	0	38
Interakcje leków	1	3	1	0	5
Kociokwik	0	1	0	0	1
Martwica	0	0	0	1	1
Miejscowa opuchlizna	0	1	0	1	2
Nadmierny wzrost energii	0	1	0	0	1
Nawrót objawów choroby z odstawienia	0	1	0	0	1
Nieoczekiwana odpowiedź terapeutyczna	0	2	0	0	2
Nieskuteczność leku	24	0	3	0	27
Nietolerancja leków	0	2	0	0	2
Nietolerancja temperatury	0	3	0	0	3
Niewydolność wielonarządowa	0	0	0	1	1
Obniżony stan sprawności	0	1	0	0	1
Obrzęk	0	4	0	3	7
Obrzęk obwodowy	0	20	3	7	30
Obrzęk twarzy	0	0	0	1	1
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	2	0	0	0	2

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Opuchlizna	0	2	0	1	3
Ospałość	0	3	0	0	3
Pęcherz na błonie śluzowej	0	1	0	0	1
Pogorszenie objawów choroby towarzyszącej	0	1	0	0	1
Pogorszenie stanu zdrowia	1	7	0	1	9
Pragnienie	0	2	0	0	2
Progresja choroby towarzyszącej	0	0	1	2	3
Reakcja zapalna	0	1	1	1	3
Rozdrażnienie	0	0	0	2	2
Suchość błony śluzowej	0	0	0	1	1
Tkliwość	0	1	0	0	1
Torbiel	0	0	0	1	1
Trzeszczenia	0	1	0	0	1
Uczucie ciała obcego	0	2	0	0	2
Uczucie duszności	0	1	0	0	1
Uczucie gorąca	1	14	0	1	16
Uczucie roztrzęsienia	0	1	0	2	3
Uczucie ucisku	0	1	0	0	1
Uczucie zimna	0	9	0	1	10
Uczucie zmiany temperatury ciała	0	1	0	0	1
Upośledzenie gojenia się ran	0	4	1	1	6
Utonięcie	0	0	0	1	1
Utrata kontroli nad nogami	0	0	0	1	1
Wrażenie upojenia alkoholowego	0	2	0	0	2
Wypływ wydzieliny	1	0	0	0	1
Zaburzenia chodu	10	30	16	4	60
Zaburzenia regulacji temperatury	0	1	0	0	1
Zespół odstawienia leku	0	1	0	0	1
Zgon	0	0	0	4	4
Złe samopoczucie	0	25	1	3	29

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zmęczenie	18	188	20	15	241
Zmiany w miednicy	0	0	0	1	1
Zmniejszenie tolerancji wysiłku	1	0	0	0	1
Zwłóknienie	0	0	0	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 302.**  
**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0	1	1	6	8
Ból pęcherzyka żółciowego	0	0	0	1	1
Ból wątroby	0	0	0	1	1
Powiększenie pęcherzyka żółciowego	0	1	0	0	1
Stłuszczenie wątroby	0	0	0	1	1
Uszkodzenie wątroby	0	0	0	1	1
Zaburzenia czynności pęcherzyka żółciowego	0	0	0	1	1
Zaburzenia czynności wątroby	0	0	1	0	1
Żółtaczka	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0	3	3	6	12
Kolka żółciowa	0	1	0	0	1
Kamica żółciowa	0	0	0	1	1
Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby	0	0	1	0	1
Ból wątroby	0	1	0	0	1
Stłuszczenie wątroby	0	0	0	1	1
Zespół zanikających dróg żółciowych	0	0	0	1	1
Powiększenie wątroby	0	1	0	0	1

Hepatotoksyczność	0	0	1	1	2
Hipertransaminazemia	0	0	1	0	1
Zaburzenia czynności wątroby	0	0	0	2	2

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 303.**  
**Zaburzenia układu immunologicznego**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia układu immunologicznego	1	8	0	5	14
Alergia sezonowa	0	2	0	0	2
Immunosupresja	1	0	0	0	1
Nadwrażliwość	0	3	0	3	6
Nadwrażliwość na lek	0	1	0	0	1
Niedobór odpornościowy	0	0	0	1	1
Obniżenie odporności immunologicznej	0	1	0	0	1
Reakcja anafilaktyczna	0	0	0	1	1
Zaburzenia funkcjonowanie układu immunologicznego	0	1	0	0	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia układu immunologicznego	0	10	0	4	14
Alergia sezonowa	0	1	0	0	1
Nadwrażliwość	0	3	0	0	3
Nadwrażliwość na lek	0	0	0	2	2
Niedobór odpornościowy	0	2	0	0	2
Obniżenie odporności immunologicznej	0	1	0	0	1
Reakcja anafilaktyczna	0	0	0	2	2
Upośledzenie odporności humoralnej	0	1	0	0	1
Zaburzenia funkcjonowania układu immunologicznego	0	2	0	0	2

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 304.**  
**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	54	30	165	55	304
Bakteryjne zapalenie pochwy	0	0	0	1	1
Borelioza	0	0	1	0	1
Czyrak	0	1	0	1	2
Grypa	8	0	2	0	10
Grzybicze zapalenie pochwy i sromu	1	1	0	1	3
Infekcja	2	2	3	1	8
Infekcja dróg moczowych	2	1	12	12	27
Infekcja dróg oddechowych	1	0	3	2	6
Infekcja grzybicza	1	1	0	0	2
Infekcja miejscowa	0	0	1	0	1
Infekcja nerki	0	0	1	0	1
Infekcja nerwu czaszkowego	0	0	0	1	1
Infekcja pochwy	1	0	0	0	1
Infekcja prątkami kwasoopornymi	0	0	0	1	1
Infekcja skórna	0	0	0	1	1
Infekcja ucha	0	0	1	0	1
Infekcja ust	0	0	0	1	1
Infekcja wirusowa	3	1	1	1	6
Infekcja zęba	0	0	0	2	2
Infekcja żołądka i jelit	0	0	1	0	1
Infekcje górnych dróg oddechowych	2	2	8	5	17
Infekcje oka	0	1	0	3	4
Infekcyjne zapalenie pęcherzyka żółciowego	0	0	1	0	1
Infekcyjne zapalenie spojówek	0	1	0	1	2
Kandydoza	1	0	1	0	2
Kandydoza jamy ustnej	0	0	0	1	1
Kandydoza przetyku	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0	0	2	0	2
Opryszczka jamy ustnej	3	0	6	0	9
Opryszczka narządów płciowych	0	0	3	0	3
Opryszczka pospolita	0	0	4	0	4
Opryszczkowe zapalenie mózgu	0	0	1	0	1
Posocznica	0	0	1	0	1
Posocznica moczowa	0	0	0	3	3
Półpasiec	3	0	38	0	41
Przewlekłe zapalenie zatok	1	0	1	0	2
Ropień	0	0	1	0	1
Ropień gruczołu Bartholina	0	0	0	1	1
Ropień jamy ustnej	0	0	1	0	1
Ropień pachwiny	0	0	1	0	1
Ropień podskórny	0	0	0	1	1
Ropień wewnątrzrdzeniowy	0	0	1	0	1
Ropień zęba	0	1	0	2	3
Rumień wędrujący	0	0	1	0	1
Szkarlatyna	0	0	0	1	1
Toksoplazmatyczna infekcja oka	0	0	0	2	2
Wirusowa infekcja górnych dróg oddechowych	0	0	1	0	1
Wirusowa infekcja żołądka i jelit	0	0	1	0	1
Wirusowe zapalenie żołądka	0	0	1	0	1
Wirusowy nieżyt żołądka i jelit	2	0	3	0	5
Wysypka krostkowa	0	1	1	1	3
Zakażenie bakteriami Borrelia	0	0	1	0	1
Zakażenie błony śluzowej	0	0	1	0	1
Zakażenie błony śluzowej żołądka bakteriami	0	0	1	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<i>Helicobacter</i>					
Zakażenie dróg moczowych przez bakterie z rodzaju <i>Escherichia</i>	0	0	1	0	1
Zakażenie gronkowcowe	0	0	0	4	4
Zakażenie grzybicze	0	1	0	0	1
Zakażenie <i>Mycobacterium chelonae</i>	0	0	0	1	1
Zakażenie <i>Peptostreptococcus</i>	0	0	1	0	1
Zakażenie pęcherza	0	0	1	0	1
Zakażenie przez bakterie z rodzaju <i>Escherichia</i>	0	0	0	1	1
Zakażenie wirusem opryszczki	0	0	2	0	2
Zapalenie gardła wywołane paciorkowcem	0	0	1	0	1
Zapalenie krtani	2	0	0	0	2
Zapalenie mieszków włosowych	0	0	1	0	1
Zapalenie nosogardzieli	10	15	5	1	31
Zapalenie oskrzeli	2	0	17	0	19
Zapalenie pęcherza moczowego	0	0	5	0	5
Zapalenie piersi	0	0	1	0	1
Zapalenie płuc	0	0	9	0	9
Zapalenie tkanki łącznej	0	0	4	1	5
Zapalenie tkanki łącznej wokół oczu	0	0	1	0	1
Zapalenie ucha zewnętrznego	0	1	0	0	1
Zapalenie uchyłków jelita	0	0	1	0	1
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0	0	0	1	1
Zapalenie zatok	9	0	8	0	17
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	230	25	176	19	450

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Bakteryjne zapalenie zatok	1	0	0	0	1
Czyrak	0	0	0	1	1
Gruźlica płuc	0	0	0	2	2
Grypa	27	0	1	0	28
Grzybica ciała	2	0	0	0	2
Grzybica skóry	1	0	0	0	1
Grzybica stóp	1	0	0	0	1
Infekcyjne zapalenie mięśni	0	0	1	0	1
Jęczmień	1	1	0	0	2
Kandydoza	1	1	0	0	2
Kandydoza skóry	1	0	0	0	1
Krztusiec	0	1	0	0	1
Liszajec	0	1	0	0	1
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0	0	2	1	3
Opryszczka jamy ustnej	11	0	5	0	16
Opryszczka narządów płciowych	0	0	3	0	3
Opryszczka oczna	0	0	1	0	1
Opryszczka pospolita	1	0	0	0	1
Opryszczkowe zapalenie mózgu	0	0	1	0	1
Opryszczkowe zapalenie opon i mózgu	0	0	1	0	1
Ospa wietrzna	1	0	0	0	1
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	0	0	1	0	1
Ostre zapalenie zatok	1	0	0	0	1
Posocznica	0	0	0	2	2
Półpasiec	11	0	49	0	60
Półpasiec rozsiany	0	0	1	0	1
Półpasiec uszny	0	0	1	0	1
Ropienie	1	0	0	0	1
Ropień	0	0	1	0	1
Ropień brzuszny	0	0	1	0	1
Ropień kończyny	0	0	1	1	2
Ropień okołodbytniczy	0	0	1	0	1



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Ropień uszny	1	0	0	0	1
Ropień wewnątrzrzrdzeniowy	0	0	1	0	1
Ropień zęba	0	0	1	0	1
Wirusowe zakażenie żołądka i jelit	1	0	0	0	1
Wirusowe zapalenie naczyń skóry	0	0	1	0	1
Wirusowe zapalenie oskrzeli	0	0	1	0	1
Wirusowe zapalenie płuc	0	0	1	0	1
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	3	1	0	0	4
Wyprysk opryszczkowy	0	0	2	0	2
Wysypka krostkowa	0	1	2	0	3
Zakażenie	14	0	3	0	17
Zakażenie bakteryjne	0	0	1	0	1
Zakażenie błony śluzowej	0	0	1	0	1
Zakażenie błony śluzowej żołądka bakteriami Helicobacter	0	0	0	1	1
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1	0	1	0	2
Zakażenie dróg moczowych	18	3	13	2	36
Zakażenie dróg moczowych przez bakterie z rodzaju Escherichia	1	0	0	0	1
Zakażenie dróg oddechowych	1	0	2	0	3
Zakażenie dziąseł	0	0	1	0	1
Zakażenie enterokokowe	0	0	1	1	2
Zakażenie górnych dróg oddechowych	9	1	7	0	17
Zakażenie gronkowcowe	1	0	6	0	7
Zakażenie grzybicze	4	1	0	0	5
Zakażenie grzybicze	1	0	2	0	3
Zakażenie grzybicze	1	0	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
jamy ustnej					
Zakażenie grzybicze skóry	3	0	0	0	3
Zakażenie jamy brzusznej	1	0	0	0	1
Zakażenie miejscowe	1	0	0	0	1
Zakażenie nerki	1	0	1	0	2
Zakażenie oka	1	0	0	0	1
Zakażenie paciorkowcowe	0	0	1	0	1
Zakażenie płuc	0	0	1	0	1
Zakażenie pochodzące od urzędzeń medycznych	0	0	0	1	1
Zakażenie pochwy	0	0	1	0	1
Zakażenie przez bakterie z rodzaju Escherichia	0	0	1	0	1
Zakażenie skóry	1	0	0	0	1
Zakażenie ucha	1	0	0	0	1
Zakażenie wirusem opryszczki	3	0	2	0	5
Zakażenie wirusowe	9	0	2	0	11
Zakażenie zęba	2	0	0	0	2
Zakażenie żołądka i jelit	1	0	0	0	1
Zapalenie błony śluzowej nosa	1	0	0	0	1
Zapalenie gardła	2	0	1	0	3
Zapalenie gardła wywołane paciorkowcem	0	0	1	0	1
Zapalenie gruczołu mlekowego	0	0	1	0	1
Zapalenie jąder	0	0	1	0	1
Zapalenie kości i szpiku	0	0	1	1	2
Zapalenie krtani	1	0	0	0	1
Zapalenie mieszków włosowych	0	1	0	0	1
Zapalenie migdałków	1	1	0	0	2
Zapalenie nosogardzieli	46	8	0	0	54
Zapalenie opon	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>mózgowych</b>					
Zapalenie oskrzeli	6	1	7	1	15
Zapalenie oskrzelików	0	1	0	0	1
Zapalenie pęcherza moczowego	6	0	4	0	10
Zapalenie płuc	0	0	16	1	17
Zapalenie tkanki łącznej	2	1	6	0	9
Zapalenie tkanki łącznej ucha zewnętrznego	0	0	1	0	1
Zapalenie tkanki podskórnej	1	0	0	0	1
Zapalenie uchyłków jelita	0	0	0	3	3
Zapalenie wątroby typu B	0	1	0	0	1
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0	0	2	0	2
Zapalenie zatok	20	0	6	0	26
Zapalenie żołądka i jelit	2	0	2	0	4
Zwiększona podatność na zakażenia	1	0	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 305.**  
**Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	30	51	8	18	107
Błąd w podaniu leku	0	1	0	0	1
Błąd w przepisaniu leku	0	1	0	0	1
Błąd w sztuce lekarskiej	0	2	0	0	2
Ekspozycja na lek w czasie ciąży	12	0	4	0	16
Nadżerka	0	0	0	1	1
Niewłaściwe zastosowanie leku	0	1	0	0	1
Objaw toksyczności w odpowiedzi na przyjęcie kilku leków	0	0	0	1	1
Oparzenie słoneczne	0	2	0	0	2
Podanie nieprawidłowej dawki leku	0	7	0	0	7
Pominięcie dawki leku	0	1	0	0	1
Przedawkowanie	16	0	1	0	17
Przepuklina mózgu	0	0	1	0	1
Przypadkowe przedawkowanie leku	2	0	1	0	3
Stłuczenie	0	7	0	1	8
Upadek	0	23	1	8	32
Uraz	0	1	0	0	1
Uraz głowy	0	0	0	2	2
Uraz kończyny	0	3	0	0	3
Uraz siatkówki	0	0	0	1	1
Uraz stawu	0	1	0	0	1
Uraz stawu z naderwaniem więzadeł	0	0	0	1	1
Wypadek komunikacyjny	0	1	0	0	1
Zatrucie	0	0	0	1	1
Złamania kostki	0	0	0	1	1
Złamanie kości	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>piszczelowej</b>					
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem</b>	38	80	6	29	153
<b>Błąd w podawaniu leku</b>	0	4	0	0	4
<b>Błąd w sztuce lekarskiej</b>	0	2	0	0	2
<b>Lek podany choremu wykluczonemu</b>	0	3	0	0	3
<b>Ekspozycja na lek w czasie ciąży</b>	23	0	0	0	23
<b>Kontuzja</b>	0	11	0	2	13
<b>Krwiak podtwardówkowy</b>	0	0	0	2	2
<b>Krwiak pourazowy</b>	0	1	0	0	1
<b>Naderwanie ścięgna</b>	0	1	0	0	1
<b>Nadżerka</b>	0	1	0	0	1
<b>Nieprawidłowy schemat podania leku</b>	1	18	0	1	20
<b>Niewłaściwe zastosowanie leku</b>	0	2	0	0	2
<b>Objaw toksyczności w odpowiedzi na przyjęcie na kilku leków</b>	0	0	0	1	1
<b>Podanie nieprawidłowej dawki leku</b>	0	6	0	0	6
<b>Pominięcie dawki leku</b>	0	1	0	0	1
<b>Poparzenie słoneczne</b>	0	0	0	1	1
<b>Powysiłkowy uraz mięśnia</b>	0	2	0	0	2
<b>Przeczos</b>	0	2	0	0	2
<b>Przedawkowanie</b>	12	0	0	0	12
<b>Przepuklina mózgu</b>	0	0	0	1	1
<b>Przypadkowe narażenie</b>	0	1	0	0	1
<b>Przypadkowe przedawkowanie</b>	2	0	0	0	2
<b>Ukąszenie przez owada</b>	0	1	0	0	1
<b>Umyślnie przedawkowanie leku</b>	0	0	1	1	2

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Upadek	0	19	2	7	28
Uraz	0	1	0	0	1
Uraz pleców	0	0	0	1	1
Uraz rdzenia kręgowego w odcinku piersiowym	0	0	1	0	1
Uraz stawu	0	0	0	1	1
Uszkodzenie skóry	0	1	0	0	1
Użądlenie przez owada	0	1	0	0	1
Wypadek	0	1	1	0	2
Wypadek komunikacyjny	0	0	0	4	4
Zadrapanie	0	0	1	0	1
Zerwanie ścięgna	0	0	0	1	1
Zespół pourazowy szyjny	0	0	0	1	1
Zewnętrzne uszkodzenie oka	0	1	0	0	1
Złamanie dolnej kończyny	0	0	0	1	1
Złamanie kości ramiennej	0	0	0	1	1
Złamanie nadgarstka	0	0	0	1	1
Złamanie stopy	0	0	0	2	2

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 306.**  
**Badania diagnostyczne**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Badania diagnostyczne ogółem	190	153	247	77	667
Dwufazowy załamek T w elektrokardiogramie	0	0	0	1	1
Hematuria	0	0	1	0	1
Nadmiar zasad	0	1	0	0	1
Nieprawidłowa gęstość kości	0	0	1	0	1
Nieprawidłowe	1	2	0	0	3

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
ciśnienie krwi					
Nieprawidłowe wyniki badania krwi	0	1	0	0	1
Nieprawidłowe wyniki badań wątroby	6	1	8	0	15
Nieprawidłowości w analizie moczu	0	2	0	0	2
Nieprawidłowości w badaniach okulistycznych	0	0	0	1	1
Nieprawidłowości w badaniu dna oka	0	0	0	1	1
Nieprawidłowości w jądrowym rezonansie magnetycznym	0	0	1	0	1
Nieprawidłowości w jądrowym rezonansie magnetycznym mózgu	0	0	2	1	3
Nieprawidłowy echokardiogram	0	1	0	1	2
Nieprawidłowy elektroencefalogram	0	0	0	1	1
Nieprawidłowy elektrokardiogram	0	1	2	2	5
Nieprawidłowy kolor moczu	0	2	0	2	4
Nieprawidłowy poziom białek w płynie mózgowo-rdzeniowym	0	0	0	1	1
Nieprawidłowy poziom glukozy we krwi	0	1	0	0	1
Nieprawidłowy załamek T w elektrokardiogramie	0	1	0	0	1
Nieregularna częstość akcji serca	0	7	2	1	10
Obecność krwi w moczu	0	0	0	2	2
Obniżenie masy ciała	8	1	2	2	13
Obniżenie odcinka ST w elektrokardiogramie	0	1	0	0	1
Obniżenie poziomu białych krwinek	35	0	29	1	65
Obniżenie poziomu płytek krwi	1	3	0	3	7
Obniżona częstość akcji serca	41	0	62	2	105

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Obniżona częstość oddechów	0	0	0	1	1
Obniżona frakcja wyrzutowa serca	0	1	0	1	2
Obniżone ciśnienie krwi	0	33	2	15	50
Obniżone ciśnienie skurczowe krwi	2	0	1	0	3
Obniżone średnie stężenie hemoglobiny komórkowej	0	1	0	0	1
Obniżony poziom albumin we krwi	0	2	0	0	2
Obniżony poziom białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym	0	0	1	0	1
Obniżony poziom bilirubiny we krwi	0	1	0	0	1
Obniżony poziom chlorku we krwi	0	1	0	0	1
Obniżony poziom czerwonych krwinek	0	4	0	2	6
Obniżony poziom eozynofili	2	0	0	0	2
Obniżony poziom glukozy we krwi	0	1	0	1	2
Obniżony poziom granulocytów	1	0	0	0	1
Obniżony poziom hematokrytu	0	2	0	0	2
Obniżony poziom hemoglobiny	0	2	0	2	4
Obniżony poziom limfocytów	34	0	40	0	74
Obniżony poziom limfocytów B	0	0	1	0	1
Obniżony poziom limfocytów CD4	6	0	15	0	21
Obniżony poziom limfocytów CD8	1	0	4	0	5
Obniżony poziom limfocytów T	3	0	3	0	6
Obniżony poziom magnezu we krwi	0	1	0	0	1
Obniżony poziom neutrofilii	1	0	1	0	2



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Obniżony poziom potasu we krwi	0	1	0	0	1
Obniżony poziom witaminy D	0	1	0	0	1
Obniżony poziomu filtracji kłębuszkowej	0	0	0	1	1
Obniżony procent limfocytów	2	0	0	0	2
Obniżony stosunek limfocytów CD4/CD8	0	0	1	0	1
Obniżony średni poziom hemoglobiny komórkowej	0	1	0	0	1
Podwyższenie masy ciała	0	8	0	4	12
Podwyższenie poziomu białych krwinek	0	4	0	0	4
Podwyższona częstość akcji serca	0	9	0	3	12
Podwyższona szerokość dystrybucji czerwonych krwinek	0	3	0	0	3
Podwyższona temperatura ciała	0	2	0	0	2
Podwyższone ciśnienie krwi	20	0	14	0	34
Podwyższone ciśnienie ortostatyczne krwi	0	0	0	1	1
Podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi	0	1	0	0	1
Podwyższone ciśnienie skurczowe krwi	0	2	0	0	2
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe	0	0	0	2	2
Podwyższony międzynarodowy współczynnik znormalizowany	0	1	0	1	2
Podwyższony poziom ALAT	9	0	12	1	22
Podwyższony poziom amoniaku	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom amylaz we krwi	0	0	1	0	1
Podwyższony poziom ASPAT	6	0	12	1	19
Podwyższony poziom	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
białek w płynie mózgowo-rdzeniowym					
Podwyższony poziom białka całkowitego	0	0	0	1	1
Podwyższony poziom białka c-reaktywnego	1	1	1	0	3
Podwyższony poziom białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym	0	0	1	0	1
Podwyższony poziom bilirubiny we krwi	0	5	0	1	6
Podwyższony poziom cholesterolu we krwi	0	2	0	0	2
Podwyższony poziom czerwonych krwinek	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	4	0	12	1	17
Podwyższony poziom eozynofili	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom fosfatazy zasadowej	0	0	2	1	3
Podwyższony poziom gammaglutamylotransferazy	1	0	1	1	3
Podwyższony poziom glikohemoglobiny	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom glukozy we krwi	0	5	0	1	6
Podwyższony poziom granulocytów	0	2	0	0	2
Podwyższony poziom HDL	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom hormonu TSH we krwi	0	0	0	2	2
Podwyższony poziom immunoglobuliny G we krwi	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom izoenzymu kinazy fosfokreatynowej we krwi	0	0	0	2	2
Podwyższony poziom kinazy fosfokreatynowej we krwi	0	0	0	2	2
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	0	2	0	0	2

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Podwyższony poziom limfocytów	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom limfocytów CD8	0	0	0	1	1
Podwyższony poziom lipazy	0	1	1	0	2
Podwyższony poziom monocytów	0	7	0	1	8
Podwyższony poziom neutrofilii	0	6	0	0	6
Podwyższony poziom transaminaz	1	0	4	0	5
Podwyższony poziom triglicerydów we krwi	1	0	0	0	1
Podwyższony poziom troponin	0	0	0	3	3
Podwyższony poziom urobilinogenu w moczu	0	1	0	0	1
Podwyższony procent monocytów	1	0	0	0	1
Podwyższony procent neutrofilii	1	0	0	0	1
Potencjały szczytowe w elektrokardiogramie	0	1	0	0	1
Pozytywny wynik posiewu moczu	0	1	0	0	1
Pozytywny wynik testu na aspergiliozę	0	1	0	0	1
Pozytywny wynik testu na kandydozę	1	0	0	0	1
Pozytywny wynik testu na VZV	0	1	1	0	2
Pozytywny wynik testu Romberga	0	0	1	0	1
Szmery sercowe	0	1	0	1	2
Wydłużony odstęp PR w elektrokardiogramie	0	0	2	0	2
Wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie	0	1	2	0	3
Zmniejszenie luki anionowej	0	1	0	0	1
Zmniejszenie saturacji	0	0	1	0	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Badania diagnostyczne ogółem	529	274	245	59	1107

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Amplituda załamka T w elektrokardiogramie	0	1	1	0	2
Białe krwinki w moczu	0	1	0	0	1
Ciśnienie skurczowe w prawej komorze	0	0	0	1	1
Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji	0	1	0	0	1
Dodatni wynik badania na wirusa opryszczki	0	0	1	0	1
Dodatni wynik testu na wirusa JC	0	1	0	0	1
Dodatni wynik testu Romberga	0	1	2	1	4
Hormon TSH we krwi	0	2	0	0	2
Inwersja załamka T w elektrokardiogramie	0	0	1	1	2
Jądrowy rezonans magnetyczny	0	0	2	1	3
Jądrowy rezonans magnetyczny mózgu	0	1	1	1	3
Liczba białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym	0	0	0	1	1
Liczba komórek cechujących się różnokształtnością jąder komórkowych w płynie rdzeniowo-mózgowym	0	0	0	1	1
Nieprawidłowa częstość skurczów serca	0	0	0	1	1
Nieprawidłowa liczba białych krwinek	0	0	1	0	1
Nieprawidłowa liczba neutrofilów	0	0	1	0	1
Nieprawidłowa liczba płytek krwi	0	0	1	0	1
Nieprawidłowa masa ciała	0	1	0	0	1
Nieprawidłowa średnia objętość krwinki czerwonej (MCV)	0	1	0	0	1
Nieprawidłowe ciśnienie krwi	0	3	0	2	5
Nieprawidłowe natlenienie krwi	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Nieprawidłowe odgłosy oddechowe	0	0	0	2	2
Nieprawidłowe tętno	0	1	0	0	1
Nieprawidłowe wyniki analizy moczu	0	1	0	0	1
Nieprawidłowe wyniki badania czucia wibracji	0	1	0	0	1
Nieprawidłowe wyniki badania krwi	0	2	0	0	2
Nieprawidłowości w badaniach okulistycznych	0	1	0	0	1
Nieprawidłowy elektroencefalogram	0	1	1	1	3
Nieprawidłowy elektrokardiogram	0	4	0	2	6
Nieprawidłowy kolor moczu	0	2	0	0	2
Nieprawidłowy międzynarodowy współczynnik znormalizowany	0	1	0	0	1
Nieprawidłowy poziom cholesterolu we krwi	0	0	1	0	1
Nieprawidłowy poziom enzymów wątrobowych	0	0	1	0	1
Nieprawidłowy poziom gamma-glutamylotransferaza (GGT)	0	0	1	0	1
Nieprawidłowy poziom hemoglobiny	0	0	1	0	1
Nieprawidłowy poziom lipoprotein o niskiej gęstości	0	0	1	0	1
Nieprawidłowy poziom triglicerydów we krwi	0	0	1	0	1
Nieprawidłowy radiogram klatki piersiowej	0	1	0	0	1
Nieprawidłowy tomogram komputerowy	0	1	0	0	1
Nieprawidłowy wynik badania na ostrość widzenia	0	1	1	0	2
Nieprawidłowy wynik badania płuc	0	1	1	0	2

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Nieprawidłowy wynik badań tarczycy	0	1	0	0	1
Nieprawidłowy wynik badań wątroby	20	0	9	0	29
Nieprawidłowy wynik testu na widzenie kolorów	0	0	1	0	1
Nieprawidłowy wynik testu płynu mózgowo-rdzeniowego	0	1	1	0	2
Nieprawidłowy załamek P w elektrokardiogramie	0	0	0	1	1
Nieprawidłowy załamek Q w elektrokardiogramie	0	1	1	1	3
Nieprawidłowy załamek T w elektrokardiogramie	0	3	0	2	5
Nieregularna częstość skurczów serca	1	5	2	4	12
Niski woltaż w elektrokardiogramie	0	0	1	0	1
Obecność krwi w moczu	0	0	1	2	3
Obecność związków ketonowych w moczu	0	1	0	0	1
Obniżenie poziomu filtracji kłębuszkowej	0	1	0	0	1
Obniżona częstość oddechów	0	1	0	0	1
Obniżona częstość skurczów serca	78	0	29	0	107
Obniżona frakcja wyrzutowa serca	0	1	0	1	2
Obniżona liczba bazofilów	1	0	0	0	1
Obniżona liczba białych krwinek	91	0	18	0	109
Obniżona liczba czerwonych krwinek	0	10	0	0	10
Obniżona liczba eozynofiliów	2	0	0	0	2
Obniżona liczba granulocytów	0	1	0	0	1
Obniżona liczba komórek NK (natural killer)	1	0	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Obniżona liczba limfocytów	110	1	25	0	136
Obniżona liczba limfocytów B	3	0	0	0	3
Obniżona liczba limfocytów T	5	0	2	0	7
Obniżona liczba neutrofilów	12	1	2	0	15
Obniżona liczba płytek krwi	2	3	0	0	5
Obniżona masa ciała	14	0	1	0	15
Obniżona osmolalność krwi	0	1	0	0	1
Obniżona pojemność dyfuzyjna tlenu węgla	0	1	0	0	1
Obniżona pojemność życiowa	0	0	1	0	1
Obniżona temperatura ciała	0	2	0	0	2
Obniżone ciśnienie krwi	4	37	1	6	48
Obniżone średnie stężenie hemoglobiny komórkowej	0	1	0	0	1
Obniżone wyniki pełnej morfologii krwi	0	1	0	1	2
Obniżony odsetek limfocytów	3	0	0	0	3
Obniżony poziom albumin we krwi	0	3	0	0	3
Obniżony poziom bilirubiny we krwi	0	1	0	0	1
Obniżony poziom chlorku we krwi	0	1	0	0	1
Obniżony poziom hematokrytu	0	10	0	0	10
Obniżony poziom hemoglobiny	0	4	0	0	4
Obniżony poziom immunoglobiny G we krwi	0	1	0	0	1
Obniżony poziom kreatyniny we krwi	0	2	0	0	2
Obniżony poziom limfocytów CD4	10	0	8	0	18
Obniżony poziom limfocytów CD8	5	0	0	0	5

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Obniżony poziom magnezu we krwi	0	2	0	0	2
Obniżony poziom potasu we krwi	0	2	1	0	3
Obniżony poziom sodu we krwi	0	2	0	0	2
Obniżony poziom wapnia we krwi	0	5	0	0	5
Obniżony stężenie mocznika we krwi	0	1	0	0	1
Obniżony stosunek limfocytów CD4/CD8	4	0	0	0	4
Obniżony wskaźnik albuminowo-globulinowy	0	2	0	0	2
Obniżony wynik badania na odczuwanie temperatury	0	0	1	0	1
Opadanie krwinek czerwonych	1	0	0	0	1
Podwyższona częstość oddechów	0	2	0	0	2
Podwyższona częstość skurczów serca	1	17	0	2	20
Podwyższona liczba białych krwinek	2	4	0	0	6
Podwyższona liczba czerwonych krwinek	0	2	0	0	2
Podwyższona liczba eozynofiliów	1	3	0	0	4
Podwyższona liczba granulocytów	2	2	0	0	4
Podwyższona liczba monocytów	2	9	1	0	12
Podwyższona liczba neutrofilów	0	8	0	1	9
Podwyższona liczba płytek krwi	0	2	0	0	2
Podwyższona masa ciała	0	11	0	1	12
Podwyższona średnia objętość krwinki czerwonej (MCV)	0	2	0	0	2
Podwyższona temperatura ciała	0	1	1	0	2
Podwyższone ciśnienie krwi	28	1	13	1	43



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi	0	0	2	0	2
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom fibryn d-dimerów	0	1	0	0	1
Podwyższone ośrodkowe ciśnienie żyłne	0	1	0	0	1
Podwyższone poziom białka całkowitego	0	1	0	0	1
Podwyższone stężenie mocznika we krwi	0	2	0	1	3
Podwyższone średnie stężenie hemoglobiny komórkowej	0	2	0	0	2
Podwyższone zużycie tlenu	1	0	0	0	1
Podwyższone ciśnienie skurczowe krwi	2	0	1	0	3
Podwyższony odsetek limfocytów	0	1	0	0	1
Podwyższony odsetek monocytów	0	1	0	0	1
Podwyższony odsetek neutrofilów	0	3	0	0	3
Podwyższony poziom 5'-nukleotydu	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom ALAT	33	0	23	1	57
Podwyższony poziom ASPAT	25	0	18	0	43
Podwyższony poziom białka C-reaktywnego	0	1	1	0	2
Podwyższony poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym	0	1	0	1	2
Podwyższony poziom bilirubiny niezwiązanej we krwi	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom bilirubiny we krwi	0	2	2	0	4
Podwyższony poziom bilirubiny związanej	0	1	1	0	2
Podwyższony poziom chlorku we krwi	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom	0	3	0	0	3

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
cholesterolu we krwi					
Podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej we krwi	1	1	0	0	2
Podwyższony poziom dwutlenku węgla we krwi	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	35	0	20	1	56
Podwyższony poziom fosfatazy zasadowej we krwi	3	5	2	1	11
Podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej we krwi	0	1	1	1	3
Podwyższony poziom gamma-glutamylotransferazy (GGT)	18	1	20	2	41
Podwyższony poziom globulin	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom glukozy we krwi	0	8	0	1	9
Podwyższony poziom hematokrytu	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom hemoglobiny	0	2	0	0	2
Podwyższony poziom kanabinoidów we krwi	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	0	1	0	1	2
Podwyższony poziom kwasu mlekowego we krwi	0	0	1	0	1
Podwyższony poziom lipoprotein o niskiej gęstości	0	0	0	1	1
Podwyższony poziom potasu we krwi	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom triglicerydów we krwi	3	0	0	0	3
Podwyższony poziom wapnia we krwi	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom zjonizowanego wapnia	0	1	0	0	1
Podwyższony rozkład objętości krwinek czerwonych	0	3	0	0	3

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Repolaryzacja w elektrokardiogramie	0	0	0	1	1
Rozkład objętości krwinek czerwonych	0	1	0	0	1
Słaba progresja załamka R w elektrokardiogramie	0	1	0	0	1
Średnie stężenie hemoglobiny komórkowej	0	4	0	0	4
Test chodu tandemowego	0	1	0	0	1
Obecność gronkowca odpornego na antybiotyki	0	0	1	0	1
Współczynnik stężenia azotu mocznikowego/kreatyniny we krwi	0	1	0	0	1
Wydłużony odstęp PR w elektrokardiogramie	2	0	5	0	7
Zespół wydłużonego QT na podstawie EKG	1	2	1	3	7
Zidentyfikowany wirus w płynie mózgowo-rdzeniowym	0	0	1	0	1
Zmiana w elektrokardiogramie	0	1	0	0	1
Zmniejszona nasiloną objętość wydechowa	0	1	0	1	2
Zmniejszone natlenienie krwi	0	1	0	1	2
Zwiększona całkowita pojemność płuc	0	0	0	1	1
Zwiększony poziom transaminazy	2	2	5	0	9
Zwiększony poziom troponiny	0	1	0	1	2
Zwiększony poziom troponiny T	0	0	0	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 307.**  
**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem</b>	0	28	4	13	45
Hipokaliemia	0	0	0	2	2
Nieprawidłowy poziom enzymów	0	1	0	0	1
Obniżenie łaknienia	0	19	1	4	24
Odwodnienie	0	3	0	2	5
Podwyższone łaknienie	0	2	0	0	2
Zaburzenia rozwoju	0	0	1	1	2
Zatrzymywanie płynów	0	3	0	4	7
Zmniejszenie przyjmowania pokarmu	0	0	2	0	2
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem</b>	1	46	2	12	61
Hiperfosfatemia	0	0	0	1	1
Hiperglikemia	0	1	0	0	1
Hipoglikemia	0	1	0	1	2
Hipokaliemia	0	4	0	1	5
Hiponatremia	0	1	0	1	2
Hyperkaliemia	0	0	0	1	1
Nadmierne pragnienie	0	1	0	0	1
Nadwaga	0	0	0	1	1
Niedobór witaminy D	0	4	0	0	4
Niedobór żelaza	0	1	0	0	1
Niewłaściwa kontrola cukrzycy	0	1	0	0	1
Obniżenie łaknienie	0	26	1	4	31
Odwodnienie	1	3	0	0	4
Wyniszczenie	0	0	0	1	1
Zaburzenia łaknienia	0	1	1	0	2
Zatrzymywanie płynów	0	1	0	1	2
Zwiększone łaknienie	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 308.**  
**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	66	170	49	33	318
<b>Artralgia</b>	0	15	0	1	16
<b>Artropatia łuszczycowa</b>	0	0	0	1	1
<b>Asymetria twarzy</b>	0	0	0	1	1
<b>Ból kończyn</b>	0	34	4	5	43
<b>Ból kości</b>	0	1	0	1	2
<b>Ból mięśniowo-szkieletowy</b>	0	7	0	0	7
<b>Ból pleców</b>	59	0	10	2	71
<b>Ból szczęki</b>	0	5	1	0	6
<b>Ból szyi</b>	0	13	1	1	15
<b>Ból w boku</b>	0	0	1	0	1
<b>Ból w pachwinie</b>	0	1	0	0	1
<b>Deformacja ramion</b>	0	0	1	0	1
<b>Dyskomfort kończyn</b>	0	4	0	1	5
<b>Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy</b>	0	2	1	0	3
<b>Fibromialgia</b>	0	3	0	0	3
<b>Kręcz szyi</b>	0	0	0	1	1
<b>Martwica kości</b>	0	0	0	1	1
<b>Mialgia</b>	3	14	2	1	20
<b>Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej</b>	0	1	0	1	2
<b>Obniżenie mobilności</b>	0	3	0	0	3
<b>Opuchlizna stawu</b>	0	3	0	0	3
<b>Rabdomioliza</b>	0	0	0	1	1
<b>Skurcze mięśni</b>	1	13	2	1	17
<b>Słabość mięśni</b>	1	25	12	3	41
<b>Szttywność mięśni</b>	0	0	0	4	4
<b>Szttywność mięśni i stawów</b>	0	14	6	0	20

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Uczucie ciężkości	1	5	2	2	10
Wypadnięcie dysku międzykręgowego	0	0	0	1	1
Zaburzenia funkcjonowania mięśni	0	1	0	0	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	0	0	1	0	1
Zaburzenia tkanki kostnej	0	1	0	0	1
Zapalenie kaletki maziowej	0	1	0	0	1
Zgrubienie pod pachą	0	0	0	1	1
Zmęczenie mięśni	1	0	1	0	2
Zmniejszenie masy kończyn	0	1	0	0	1
Zwężenie lędźwiowego odcinka kanału kręgowego	0	0	0	1	1
Zwężenie szyjnego odcinka kanału kręgowego	0	0	0	1	1
Zwiększone napięcie mięśniowe	0	3	4	0	7
Zwyrodnienie kręgosłupa	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	76	189	36	51	352
Artralgia	1	26	3	4	34
Asymetria twarzy	0	0	0	1	1
Ból kończyn	4	28	2	9	43
Ból kości	0	1	0	0	1
Ból mięśniowo-szkieletowy	0	7	1	2	10
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	0	1	1	0	2
Ból pleców	59	0	11	2	72
Ból szczęki	0	2	0	1	3
Ból szyi	1	8	0	1	10
Ból w boku	1	1	0	2	4

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Bóle wzrostowe	0	1	0	0	1
Deformacja stopy	0	2	0	0	2
Dolegliwości kończyn	0	3	0	0	3
Dolegliwości mięśniowo-szkieletowe	0	1	0	0	1
Drżenie mięśni	1	0	0	0	1
Fibromialgia	0	1	0	1	2
Kręcz szyi	0	1	0	0	1
Mialgia	2	13	0	5	20
Opuchlizna stawu	0	8	1	1	10
Oslabienie mięśni	6	19	10	4	39
Przeprost w stawach	0	1	0	0	1
Schorzenia pleców	0	1	0	1	2
Skurcze mięśni	1	22	4	3	30
Splaszczanie kręgosłupa w odcinku piersiowym	0	0	0	1	1
Szczękocisk	0	0	0	1	1
Sztwywność mięśni	0	2	0	1	3
Sztwywność mięśniowo-szkieletowy	0	14	2	0	16
Torbiel galaretowata okołostawowa	0	0	0	1	1
Uczucie ciężkości	0	7	0	0	7
Wypadnięcie krążków międzykręgowych	0	0	0	1	1
Zaburzenia kości	0	1	0	0	1
Zaburzenia krążków międzykręgowych	0	1	0	0	1
Zaburzenia kręgosłupa	0	2	0	0	2
Zaburzenia mięśni	0	1	0	0	1
Zaburzenia szczęki	0	1	0	0	1
Zaburzenia ścięgien	0	1	0	1	2
Zanik mięśni	0	0	1	0	1
Zapalenie stawów	0	2	0	1	3
Zapalenie kości i stawów kręgosłupa	0	1	0	2	3
Zapalenie okołostawowej	0	1	0	0	1
Zawał kości	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zmniejszenie ruchliwości	0	3	0	1	4
Zwężenie szyjnego odcinka kanału kręgowego	0	0	0	1	1
Zwiększone napięcie mięśniowe	0	5	0	1	6
Zwyrodnienie krążków międzykręgowych	0	0	0	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 309.**

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

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0	1	0	30	31
Brodawka łojotokowa	0	0	0	1	1
Chrzęstniak śródkostny	0	0	0	1	1
Gammopatia monoklonalna	0	0	0	1	1
Gruczolak tarczycy	0	0	0	1	1
Nowotwór kości	0	0	0	1	1
Nowotwór pęcherza moczowego	0	0	0	1	1
Nowotwór złośliwy skóry	0	0	0	1	1
Nowotwór złośliwy wargi w stadium nieokreślonym	0	0	0	1	1
Oponiak	0	0	0	2	2
Rak nerki	0	0	0	2	2
Rak piersi	0	0	0	1	1
Rak piersi I stadium	0	0	0	1	1
Rak płaskonabłonkowy	0	0	0	1	2
Rak płaskonabłonkowy skóry	0	0	0	1	1
Rak podstawnokomórkowy skóry	0	0	0	8	8
Tłuszczak	0	0	0	1	1



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Złośliwy nowotwór kości	0	0	0	1	1
Znamię barwnikowe	0	1	0	2	3
Znamię dysplastyczne	0	0	0	2	2
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0	1	2	51	54
Brodawka łojotokowa	0	0	0	2	2
Chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B	0	0	0	1	1
Choroba Bowena	0	0	0	1	1
Czerniak złośliwy in situ	0	0	0	1	1
Gruzołak okrężnicy	0	0	0	1	1
Gruzołak płuc, stadium IV	0	0	0	1	1
Łagodny nowotwór skóry	0	0	0	1	1
Mięsak	0	0	0	1	1
Nowotwór gładkokomórkowy	0	0	0	1	1
Nowotwór płuc	0	0	0	3	3
Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego	0	0	0	1	1
Nowotwór przerzutowy	0	0	0	1	1
Nowotwór złośliwy	0	0	0	2	2
Plama soczewicowata złośliwa, stadium nieokreślone	0	0	0	1	1
Przerzutowy rak piersi	0	0	0	1	1
Przerzuty do kości	0	0	0	1	1
Przerzuty do wątroby	0	0	0	1	1
Rak okrężnicy stadium II	0	0	0	1	1
Rak piersi	0	0	0	4	4
Rak piersi I stadium	0	0	0	1	1
Rak piersi In situ	0	0	0	1	1
Rak płaskonabłonkowy	0	0	0	2	2
Rak płaskonabłonkowy skóry	0	0	1	3	4
Rak podstawnkomórkowy	0	0	1	9	10

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Rak skóry	0	0	0	1	1
Rak skóry in situ	0	0	0	1	1
Rak szyjki macicy	0	0	0	1	1
Rak tarczycy	0	0	0	2	2
Wysięk w jamie opłucnej związany z nowotworem złośliwym	0	0	0	1	1
Znamię barwnikowe	0	1	0	2	3
Znamię dysplastyczne	0	0	0	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 310.**  
**Zaburzenia układu nerwowego**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	359	216	301	159	1035
Afazja	0	1	4	0	5
Ageuzja	0	1	0	0	1
Allodynia	0	0	0	1	1
Amnezja	0	2	1	3	6
Ataksja	0	3	2	2	7
Bez związku	0	0	0	1	1
Ból głowy	157	0	16	1	174
Brak reakcji na bodźce	0	0	2	0	2
Chód spastyczny	0	0	2	0	2
Choroby neurodegeneracyjne	0	0	0	1	1
Chwianie się głowy	0	1	0	0	1
Demielinizacja	0	0	0	1	1
Drgawki toniczno-kloniczne	0	0	1	8	9
Drżenie	0	16	4	2	22
Dysfunkcje ruchowe	0	0	1	0	1
Dyskineza	0	1	1	2	4
Dyzartria	1	4	2	2	9
Dyzestezja	0	0	2	0	2
Encefalopatia	0	0	1	0	1
Encefalopatia metaboliczna	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Epilepsja	0	0	0	6	6
Hiperrefleksja	0	1	0	0	1
Hipokinezja	0	1	1	0	2
Hiporefleksja	0	0	1	0	1
Katapleksja	0	0	0	1	1
Letarg	0	9	0	1	10
Mielopatia	0	0	1	0	1
Migrena	20	0	5	0	25
Migrena powiązana z porażeniem mięśni oka	1	0	0	0	1
Migrena z uczuciem przepowiadającym	1	0	0	0	1
Monoplegia	0	0	0	1	1
Mrowienie	0	1	0	0	1
Nadaktywność psychoruchowa	0	1	0	0	1
Nadmierna potrzeba normalnego snu	0	7	1	0	8
Napad padaczkowy	0	0	2	14	16
Napady częściowe wtórnie uogólnione	0	0	0	2	2
Napięciowy ból głowy	1	2	0	0	3
Neuralgia	0	2	1	0	3
Neuralgia nerwu trójdzielnego	0	0	1	1	2
Neuropatia obwodowa	0	0	0	1	1
Niedoczulica	5	29	22	5	61
Niedowład	0	0	1	1	2
Niedowład czterokończynowy	0	0	0	2	2
Niedowład kończyn dolnych	0	0	0	1	1
Niedowład mięśni twarzy	0	1	1	1	3
Niedowład połowiczny	0	1	7	1	9
Nieprawidłowa koordynacja	0	1	0	1	2
Niezgrabność	0	1	0	0	1
Niska jakość snu	0	2	0	0	2
Objaw Babińskiego	0	0	0	1	1
Objaw Lhermitte'a	0	1	0	0	1
Objawy neurologiczne	0	0	1	0	1
Obniżone czucie drgań	0	1	1	0	2
Obniżone napięcie	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Obrzęk mózgu	0	0	1	1	2
Oczopląs	0	3	1	0	4
Odczucie zapowiadające	0	0	0	2	2
Odmienne stany świadomości	0	0	1	1	2
Omdlenie	0	1	1	10	12
Ospałość polekowa	0	1	0	0	1
Paraplegia	0	0	0	1	1
Parestezje	24	2	14	1	41
Placz	1	1	0	1	3
Porażenie nerwu strzałowego	0	0	2	2	4
Porażenie nerwu twarzowego	0	0	2	0	2
Porażenie połowicze	0	0	2	0	2
Progresywna postać stwardnienia rozsianego	0	0	0	1	1
Przeczulica	0	0	1	0	1
Przemijający atak niedokrwienny	0	0	0	1	1
Rzut w stwardnieniu rozsianym	15	1	82	3	101
Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	0	0	2	0	2
Senność	1	36	1	4	42
Skurcz twarzy	0	0	1	0	1
Ślinotok	0	1	0	0	1
Spastyczność mięśni	0	4	4	0	8
Stan padaczkowy	0	0	1	0	1
Stan poudarowy	0	0	0	1	1
Stwardnienie rozsiane	1	0	11	1	13
Stwardnienie zanikowe boczne	0	0	0	1	1
Trudność stania	1	2	0	1	4
Uczucie pieczenia	0	10	1	1	12
Uczucie słabości	0	1	0	4	5
Uczucie ucisku	0	0	1	0	1
Upośledzenie pamięci	0	5	4	0	9
Uszkodzenie centralnego układu nerwowego	0	0	13	8	21
Uszkodzenie górnego neuronu ruchowego	0	0	1	0	1
Utrata czucia	0	2	1	2	5

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Utrata przytomności	0	0	4	12	16
Widzenie tunelowe	0	1	1	0	2
Wtórnie progresywna postać stwardnienia rozsianego	0	0	1	0	1
Wysiłek podtwardówkowy	0	0	0	1	1
Wzmożone napięcie	1	0	1	0	2
Wzrost ciśnienia śródczaszkowego	0	0	1	0	1
Zaburzenia czucia	1	0	3	3	7
Zaburzenia mowy	0	5	2	0	7
Zaburzenia nerwu czaszkowego	0	1	1	1	3
Zaburzenia pola widzenia	1	2	4	0	7
Zaburzenia poznawcze	0	5	2	2	9
Zaburzenia równowagi	1	19	6	2	28
Zaburzenia ruchu	1	3	0	0	4
Zaburzenia smaku	0	8	0	0	8
Zaburzenia układu nerwowego	0	2	1	0	3
Zakłócenia uwagi	0	5	2	1	8
Zanik mózgu	0	0	0	1	1
Zapalenie korzonków nerwowych	0	0	1	0	1
Zapalenie mózgu	0	0	1	0	1
Zapalenie nerwu wzrokowego	0	0	2	3	5
Zapalenie opony twardej	0	0	0	1	1
Zatokowy ból głowy	1	0	0	0	1
Zawroty głowy	123	4	31	13	171
Zawroty posturalne	1	0	0	1	2
Zespół mózdkowy	0	0	2	2	4
Zespół niespokojnych nóg	0	1	0	0	1
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	0	0	1	0	1
Zespół padaczki częściowej	0	0	0	2	2
Zjawisko Uhthoff'a	0	0	1	1	2
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia układu nerwowego	499	260	289	247	1295
Afazja	0	1	1	6	8
Afonia	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Ageuzja	0	1	0	0	1
Amnezja	0	5	4	4	13
Amnezja wsteczna	0	0	0	1	1
Apraksja	0	0	1	0	1
Ataksja	3	4	7	2	16
Ataksja mózdzkowa	0	1	0	0	1
Aura	0	0	1	0	1
Chaotyczność	0	1	0	0	1
Bezwład/porażenie	0	0	1	1	2
Ból głowy	201	1	22	5	229
Brak reakcji na bodźce	0	0	0	4	4
Chód spastyczny	0	0	2	1	3
Chwianie się głowy	0	1	0	0	1
Demielinizacja	0	1	3	0	4
Dolegliwości związane z głową	0	2	0	0	2
Drgawki	0	0	1	25	26
Drgawki toniczno-kloniczne	0	0	0	10	10
Drżenie	2	19	3	2	26
Drżenie zamiarowe	0	0	0	1	1
Dysfunkcje ruchowe	1	1	0	0	2
Dysgrafia	0	2	0	0	2
Dyskineza	1	3	1	3	8
Dystonia	0	0	0	1	1
Dyzartria	0	3	6	4	13
Dyzestezja	0	1	0	1	2
Encefalomacja	0	0	1	0	1
Encefalopatia	0	0	0	3	3
Encefalopatia metaboliczna	0	0	0	1	1
Encefalopatia toksyczna	0	0	0	1	1
Glejakowatość	0	0	1	0	1
Hiperrefleksja	0	2	2	1	5
Hipokineza	1	3	1	2	7
Hiporefleksja	1	1	1	0	3
Incydent mózgowo-naczyniowy	0	0	0	4	4
Jednoimienne niedowidzenie połowicze	0	0	1	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Krwotok mózgowy	0	0	0	3	3
Krwotok śródczaszkowy	0	0	1	0	1
Letarg	1	8	3	5	17
Mielopatia	1	0	0	0	1
Migrena	14	0	5	0	19
Migrena z odczuciem przepowiadającym	2	0	0	0	2
Mimowolne skurcze mięśni	0	2	0	0	2
Mioklonia (drgawki kloniczne mięśni)	0	1	0	2	3
Monoplegia	0	0	1	0	1
Mrowienie	0	1	0	0	1
Nadmierna potrzeba normalnego snu	0	2	0	0	2
Napady częściowe	0	0	0	1	1
Napady częściowe wtórnie uogólnione	0	0	0	2	2
Napady częściowe złożone	0	0	0	1	1
Nerwoból poprzyszczkowy	0	0	1	0	1
Neuralgia	1	1	0	3	5
Neuralgia nerwu trójdzielnego	0	0	0	2	2
Neuropatia obwodowa	0	0	0	1	1
Niedoczulica	10	39	12	8	69
Niedowład	0	1	2	0	3
Niedowład czterokończynowy	1	0	1	0	2
Niedowład kończyn dolnych	2	1	0	2	5
Niedowład mięśni twarzy	0	0	0	1	1
Niedowład połowiczny	1	1	7	7	16
Nieprawidłowa koordynacja	1	4	3	0	8
Nieprawidłowe odruchy	0	0	1	0	1
Niewydolność naczyń mózgu	0	0	0	1	1
Niewydolność/dekompensacja neurologiczna/układu nerwowego	0	0	0	1	1
Niezgrabność	0	0	0	1	1
Niska jakość snu	0	1	0	0	1
Objaw Babińskiego	0	1	3	0	4
Objaw Hoffmana	0	1	0	0	1
Obniżone czucie drgań	0	1	1	0	2
Obniżone napięcie	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Obrzęk mózgu	0	0	2	2	4
Oczopląs	0	5	2	1	8
Odmienne stany świadomości	0	0	0	2	2
Omdlenie	0	0	2	9	11
Padaczka	0	0	0	3	3
Padaczka petit mal	0	0	0	1	1
Paraplegia	0	0	1	1	2
Parestezje	31	1	8	0	40
Placz	1	6	1	0	8
Poprzeczne zapalenie rdzenia	0	0	0	1	1
Porażenie języka	0	1	0	0	1
Porażenie nerwu strzałkowego	0	0	2	0	2
Porażenie nerwu VII	0	0	0	1	1
Porażenie obustronne	0	0	1	0	1
Porażenie połowicze	0	1	2	2	5
Postać nawracająca stwardnienia rozsianego	62	0	69	0	131
Postać postępująco-nawracająca stwardnienia rozsianego	0	0	0	1	1
Postępująca postać stwardnienia rozsianego	0	0	1	1	2
Przeczulica	0	1	0	0	1
Przemijający napad niedokrwienny mózgu	0	0	0	2	2
Przepuklina rdzenia kręgowego	0	1	0	0	1
Przygryzanie języka	0	0	1	2	3
Rozwarstwienie tętnicy szyjnej	0	0	0	1	1
Ruchy toniczno-kloniczne	0	0	1	1	2
Rwa kulszowa	0	1	0	0	1
Senność	0	23	4	8	35
Spastyczność mięśni	1	4	3	1	9
Stan padaczkowy	0	0	1	2	3
Stan poudarowy	0	0	0	1	1
Stan przedomdleniowy	0	3	1	4	8
Stwardnienie rozsiane	9	0	9	3	21
Śpiączka	0	0	1	0	1



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Trudność stania	1	2	0	0	3
Trząs	0	1	0	0	1
Ucisk na nerwy	0	0	0	1	1
Uczucie pieczenia	0	9	0	0	9
Udar niedokrwienny	0	0	0	1	1
Udar zatorowy	0	0	1	0	1
Upośledzenie pamięci	1	8	6	3	18
Utrata czucia	2	0	1	0	3
Utrata przytomności	0	1	1	13	15
Wtórnie progresywna postać stwardnienia rozsianego	0	0	1	0	1
Wzmożone napięcie	0	2	2	0	4
Zaburzenia czucia	2	6	4	0	12
Zaburzenia mowy	2	8	3	2	15
Zaburzenia mózgu	0	1	0	1	2
Zaburzenia poznawcze	1	10	4	5	20
Zaburzenia rdzenia kręgowego	0	0	0	1	1
Zaburzenia równowagi	4	13	11	5	33
Zaburzenia ruchu	0	2	0	0	2
Zaburzenia smaku	0	6	0	0	6
Zaburzenia układu nerwowego	0	2	1	1	4
Zaburzenia uwagi	1	6	3	1	11
Zaburzenie amnestyczne	0	0	0	1	1
Zakrzepica tętnicy szyjnej	0	0	0	1	1
Zamknięcie tętnicy mózgowej	0	0	0	1	1
Zamknięcie tętnicy szyjnej	0	0	0	1	1
Zanik mózgu	0	0	0	1	1
Zapalenie nerwu wzrokowego	0	1	1	6	8
Zapalenie rdzenia	0	0	1	0	1
Zatokowy ból głowy	2	2	1	0	5
Zawał mózgu	0	0	0	1	1
Zawał mózdzku	0	0	0	1	1
Zawroty głowy	131	5	23	5	164
Zawroty posturalne	0	0	1	1	2
Zespół cieśni nadgarstka	0	1	0	0	1
Zespół Devica	0	0	1	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zespół mózdkowy	0	2	1	1	4
Zespół niespokojnych nóg	0	1	0	0	1
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	0	0	0	2	2
Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym	4	4	9	17	34

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 311.**  
**Ciąża, połóg i okres okołoporodowy**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0	0	4	4
Poronienie	0	0	0	3	3
Wewnątrzmaciczna śmierć płodu	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0	0	3	3
Poronienie	0	0	0	3	3

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 312.**  
**Zaburzenia psychiczne**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia psychiczne	7	92	41	27	167
Agresja	0	0	1	0	1
Anorgazmia	0	0	0	1	1
Apatia	0	1	0	0	1
Atak paniki	0	1	0	1	2
Automatyzm padaczkowy	0	0	0	1	1
Bezsensowność	0	22	0	0	22
Bruksizm	0	1	0	0	1
Choroba umysłowa	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Ciężki stan emocjonalny	0	0	1	0	1
Depresja	5	0	20	0	25
Dezorientacja	0	5	2	6	13
Halucynacje	0	1	0	0	1
Jąkanie się	0	1	0	0	1
Klaustrofobia	0	1	0	0	1
Koszmary senne	0	0	0	1	1
Lęk	0	18	1	1	20
Myśli samobójcze	0	0	0	1	1
Myśli samobójcze w depresji	0	0	0	1	1
Nagle zmiany nastroju	0	1	0	0	1
Napięcie	0	7	1	1	9
Naprężenie	0	1	1	0	2
Nastrój depresyjny	0	1	1	0	2
Nastrój euforyczny	0	0	0	1	1
Negatywne myśli	0	2	0	0	2
Nerwowość	0	5	0	0	5
Niepokój	0	0	2	0	2
Oswiałość	0	3	1	0	4
Pobudzenie	0	2	1	0	3
Poważna depresja	0	0	0	1	1
Próby samobójcze	0	0	0	1	1
Rozkojarzenie	1	1	0	0	2
Rozpacz	0	1	0	0	1
Sny odbiegające od normy	0	0	0	1	1
Somatyzacja	0	1	0	0	1
Spowolnienie umysłowe	0	0	1	1	2
Stan obniżonego zainteresowania	0	1	1	0	2
Świadome niewłaściwe zastosowanie leku	0	0	0	1	1
Tik	0	1	0	0	1
Urojenia	0	0	0	1	1
Zaburzenia afektywne	0	1	0	0	1
Zaburzenia snu	1	4	0	0	5
Zaburzenia umysłowe	0	1	1	1	3

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zaburzenie poczucia znajomości otoczenia	0	5	1	3	9
Zachowanie odbiegające od normy	0	1	0	0	1
Złość	0	1	1	0	2
Zmiany osobowości	0	0	1	0	1
Zmiany stanu psychicznego	0	0	1	1	2
Zmieniony nastrój	0	1	2	0	3
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia psychiczne	30	142	34	75	281
Zachowanie odbiegające od normy	0	5	2	2	9
Sny odbiegające od normy	0	1	0	0	1
Ostra psychoza	0	0	0	2	2
Zaburzenia afektywne	0	1	0	1	2
Agresja	0	1	0	3	4
Pobudzenie	0	1	2	3	6
Złość	0	1	0	0	1
Lęk	0	20	1	2	23
Apatia	0	3	0	0	3
Zaburzenia afektywne dwubiegunowe	0	0	0	1	1
Dokonane samobójstwo	0	0	0	4	4
Dezorientacja	0	9	2	12	23
Obniżona aktywność	0	1	0	0	1
Stan obniżonego zainteresowania	1	1	1	0	3
Deja vu	0	0	0	1	1
Zespół majaczeniowy	0	0	0	1	1
Nastrój depresyjny	8	2	1	0	11
Depresja	17	0	11	0	28
Myśli samobójcze w depresji	0	0	0	1	1
Brak zahamowań	0	0	1	0	1
Zaburzenie poczucia znajomości otoczenia	0	1	1	3	5
Nieuwaga	0	1	0	0	1
Uzależnienie od	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>narkotyków</b>					
Jąkanie się	0	1	0	1	2
Zaburzenia nastroju	0	1	0	0	1
Zaburzenia jedzenia	0	1	0	0	1
Zaburzenia emocjonalne	1	3	0	1	5
Ciężki stan emocjonalny	1	0	0	0	1
Nastrój euforyczny	0	0	0	1	1
Strach	0	2	1	0	3
Rozpacz	0	0	1	0	1
Halucynacje	0	1	0	2	3
Halucynacje wzrokowe	0	0	0	1	1
Zaburzenia kontroli impulsów	0	0	0	1	1
Bezsenna	0	22	3	1	26
Oswobodzenie	0	5	0	0	5
Poważna depresja	0	0	2	0	2
Mania	0	1	0	1	2
Zaburzenia umysłowe	0	2	0	1	3
Zmiany stanu psychicznego	0	0	0	6	6
Jęczenie	0	0	0	1	1
Zmiany nastroju	1	5	1	0	7
Wahania nastroju	0	3	0	0	3
Nerwowość	0	3	1	1	5
Koszmary senne	0	2	0	1	3
Natrętne myśli	0	1	0	0	1
Atak paniki	0	4	0	0	4
Lęk napadowy	0	1	0	0	1
Paranoja	0	0	0	1	1
Osobowość paranoiczna	0	0	0	1	1
Zmiany osobowości	0	1	1	2	4
Zaburzenia osobowości	0	1	0	1	2
Objawy psychiczne	0	1	0	0	1
Zaburzenia psychotyczne	0	0	0	4	4

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zaburzenia czytania	1	2	0	1	4
Niepokój	0	4	0	0	4
Zachowania autodestrukcyjne	0	0	0	1	1
Zaburzenia snu	0	7	0	0	7
Zagapienie	0	0	1	2	3
Napięcie	0	13	0	0	13
Myśli samobójcze	0	1	1	4	6
Próba samobójcza	0	0	0	3	3
Napężenie	0	3	0	0	3
Myśli odbiegające od normy	0	2	0	0	2

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 313.**  
**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1	25	5	21	52
Ból nerki	0	1	0	0	1
Częstomocz	0	4	2	1	7
Dysfunkcja pęcherza moczowego	0	1	0	0	1
Dyskomfort pęcherza moczowego	0	1	0	0	1
Dysuria	0	1	2	0	3
Kamica nerkowa	0	0	0	5	5
Krwawienie z układu moczowego	0	0	0	1	1
Krwiomocz	0	0	0	1	1
Nieprawidłowy zapach moczu	0	1	0	1	2
Nietrzymanie moczu	0	5	1	3	9
Objaw Goldflama	0	0	0	1	1
Oddawanie moczu w nocy	0	2	0	0	2
Ostra niewydolność nerki	0	0	0	1	1
Pęcherz neurogeny	0	2	0	1	3
Pilna potrzeba oddawania moczu	0	1	0	1	2
Przebarwienie moczu	0	1	0	0	1
Skurcz pęcherza moczowego	0	0	0	1	1
Szybko postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek	0	0	0	1	1
Wielomocz	0	1	0	0	1
Zaburzenia nerki	0	1	0	0	1
Zaburzenia pęcherza moczowego	1	1	0	0	2
Zastój moczu	0	2	0	2	4
Zwłóknienie nerek	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	9	35	9	18	71

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zaburzenia pęcherza	0	2	0	0	2
Dysfunkcja pęcherza	0	1	0	1	2
Przeszkoda podpęcherzowa	0	0	0	1	1
Przebarwienie moczu	0	2	0	1	3
Dyzuria	2	2	0	1	5
Krwiomocz	0	1	0	1	2
Pęcherz hipertoniczny	0	1	0	0	1
Nietrzymanie moczu	0	2	0	0	2
Parcie na mocz	3	3	3	0	9
Kamienie nerkowe	0	0	0	2	2
Neurogenna dysfunkcja pęcherza	0	1	2	1	4
Częstomocz	1	4	1	2	8
Niewydolność nerek	0	0	0	1	1
Ostra niewydolność nerek	0	0	0	3	3
Twór guzowaty w nerce	0	0	0	1	1
Ból nerki	0	1	0	0	1
Martwica cewek nerkowych	0	0	0	1	1
Wysiłkowe nietrzymanie moczu	0	1	0	0	1
Uczucie parcia na pęcherz	0	1	0	0	1
Nietrzymanie moczu	3	6	2	0	11
Zatrzymanie moczu	0	4	1	1	6
Nieprawidłowy mocz	0	0	0	1	1
Nieprawidłowy zapach moczu	0	3	0	0	3

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR



**Tabela 314.**  
**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1	21	2	6	30
Ból piersi	0	1	0	1	2
Ból pochwy i sromu	0	0	1	0	1
Bolesne menstruacje	0	1	0	0	1
Brak menstruacji	0	2	0	0	2
Dysfunkcje seksualne	0	1	0	0	1
Krwawienie maciczne	0	3	0	0	3
Krwotok miesięczkowy	0	2	0	0	2
Krwotok z pochwy	0	1	0	1	2
Nieregularne menstruacje	0	6	0	0	6
Obrzęk narządów płciowych	0	0	0	1	1
Opóźniona menstruacja	0	1	0	0	1
Opuchlizna piersi	0	0	0	1	1
Świąd pochwy i sromu	1	0	0	0	1
Zaburzenia menopauzy	0	1	0	0	1
Zaburzenia menstruacji	0	2	0	0	2
Zaburzenia sromu	0	0	1	1	2
Zapalenie prostaty	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	30	3	15	48
Zgrubienie w przydatkach macicy	0	0	0	1	1
Brak menstruacji	0	5	0	0	5
Zwapnienie w piersi	0	0	0	1	1
Torbiel piersi	0	0	0	3	3
Zaburzenia piersi	0	1	0	0	1
Zgrubienie w piersi	0	1	0	0	1
Ból piersi	0	2	0	0	2
Tkliwość piersi	0	1	0	0	1
Dysplazja szyjki	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
macicy					
Zaburzenia erekcji	0	1	0	0	1
Wysypka na genitaliach	0	2	1	0	3
Krwotok miesięczkowy	0	2	0	2	4
Zaburzenia menstruacji	0	3	0	0	3
Opóźniona menstruacja	0	1	0	0	1
Nieregularne menstruacje	0	4	0	2	6
Krwotok maciczny	0	3	0	1	4
Przestrzeń płynowa w obrębie miednicy	0	0	1	0	1
Ból miednicy	0	0	0	1	1
Nadmierne częste menstruacje	0	0	0	1	1
Uplawy	0	2	0	0	2
Krwawienie z pochwy	0	0	0	1	1
Tworzenie się pęcherzyków na błonie śluzowej pochwy	0	1	0	0	1
Suchość pochwy i sromu	0	1	0	0	1
Ból pochwy i sromu	0	0	1	0	1
Krwawienie z odstawienia	0	0	0	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 315.**  
**Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	101	32	56	37	226
Astma	0	0	0	5	5
Ból jamy ustnej i gardła	4	10	2	0	16
Duszność	46	1	29	10	86
Duszność wysiłkowa	3	0	2	0	5

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Dysfonia	1	3	0	0	4
Dyskomfort nosa	1	0	0	0	1
Hipowentylacja	0	0	0	1	1
Kaszel	37	5	17	3	62
Kaszel efektywny	1	0	1	0	2
Krwawienie z nosa	0	1	1	0	2
Krwioplucie	0	0	0	2	2
Nadreaktywność oskrzeli	0	0	0	1	1
Niedodma	0	0	0	2	2
Niewydolność oddechowa	0	0	0	2	2
Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej i gardła	1	0	0	0	1
Ostre wyczerpanie oddechowe	0	1	0	2	3
Podrażnienie gardła	0	4	0	0	4
Przekrwienie płuc	1	0	1	0	2
Przekrwienie śluzówki nosa	3	2	0	0	5
Przekrwienie zatok	1	0	0	0	1
Skurcz jamy ustnej i gardła	0	0	0	1	1
Suchość nosa	0	1	0	0	1
Świst krtaniowy	0	0	0	1	1
Świszczący oddech	0	0	0	1	1
Ucisk w gardle	0	0	0	1	1
Wodnisty wyciek z nosa	1	1	1	0	3
Wysięk w opłucnej	0	0	0	1	1
Zaburzenia oddechowe	0	0	0	1	1
Zaburzenia zatok	0	1	0	0	1
Zachyłstowe zapalenie płuc	0	0	0	1	1
Zapalenie opłucnej	0	2	0	0	2
Zatorowość płucna	0	0	0	1	1
Zwiększona ilość wydzieliny w górnych drogach oddechowych	1	0	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zwiększona ilość wydzieliny w oskrzelach	0	0	1	0	1
Zwiększona lepkość wydzieliny oskrzelowej	0	0	1	1	2
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	139	75	66	76	356
Ostra niewydolność oddechowa	0	0	0	1	1
Zachłyśnięcie	0	2	0	3	5
Astma	0	0	0	3	3
Niedodma	0	0	0	1	1
Pogrubienie ścian oskrzeli	0	1	0	1	2
Przewlekłe zapalenie oskrzeli	0	0	1	0	1
Kurcz oskrzeli	0	0	0	1	1
Dławienie	0	1	0	1	2
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	0	0	0	4	4
Kaszel	55	0	13	3	71
Zaburzenia przepony	0	0	0	1	1
Dysfonia	2	5	1	0	8
Duszność	53	1	28	12	94
Duszność wysiłkowa	1	0	2	2	5
Rozedma	0	0	0	1	1
Krwawienie z nosa	0	5	0	0	5
Krwioplucie	0	0	1	1	2
Czkawka	0	1	0	0	1
Hiperkapnia	0	0	1	0	1
Hiperwentylacja	0	0	0	1	1
Niedostateczna wentylacja	0	0	0	1	1
Nieodtlenienie	0	0	1	2	3
Zwiększona ilość wydzieliny w górnych drogach oddechowych	4	0	1	1	6
Obrzęk krtani	0	1	0	0	1
Hiperinflacja płuc	0	0	1	2	3

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Naciek w płucach	0	0	0	1	1
Zaburzenia śródpiersia	0	1	0	0	1
Przekrwienie śluzówki nosa	4	7	0	0	11
Dyskomfort nosa	0	1	0	0	1
Zapalenie błon śluzowych nosa	0	1	0	0	1
Dyskomfort jamy ustnej i gardła	0	0	1	0	1
Ból jamy ustnej i gardła	8	25	4	1	38
Obrzęk gardła	0	1	0	0	1
Zwłóknienie opłucnej	0	0	0	2	2
Zapalenie opłucnej	0	0	0	1	1
Ból opłucnej	0	0	0	1	1
Stan zapalny mięszu płuc	0	0	0	1	1
Kaszel efektywny	3	0	3	1	7
Przekrwienie płuc	1	0	0	1	2
Zatorowość płucna	0	0	1	3	4
Zwłóknienie płuc	0	0	0	1	1
Nadciśnienie płucne	0	0	0	1	1
Szmery oddechowe	0	0	0	1	1
Zatrzymanie oddechu	0	0	0	1	1
Zaburzenia oddechowe	1	2	1	1	5
Ostre wyczerpanie oddechowe	0	0	1	2	3
Niewydolność oddechowa	0	0	0	2	2
Przekrwienie dróg oddechowych	0	0	1	0	1
Zapalenie dróg oddechowych	0	1	0	0	1
Wodnisty wyciek z nosa	4	7	0	1	12
Rzężenia oddechowe	0	0	1	3	4
Przekrwienie zatok	1	1	0	1	3
Zaburzenia zatok	0	2	0	0	2
Kichanie	2	1	2	0	5
Chrapanie	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Odbarwiona płwocina	0	1	0	0	1
Zwiększona ilość płwociny	0	0	0	1	1
Przyspieszenie częstości oddychania	0	0	1	1	2
Podrażnienie gardła	0	1	0	0	1
Ucisk w gardle	0	2	0	2	4
Niedrożność górnych dróg oddechowych	0	0	0	1	1
Zaburzenia strun oddechowych	0	1	0	0	1
Świszczący oddech	0	2	0	3	5

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 316.**  
**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	56	95	37	35	223
Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry	1	0	0	0	1
Ciepłota skóry	0	1	0	0	1
Egzema	1	0	0	0	1
Grudka	0	1	0	1	2
Jeżenie się włosów	0	1	0	0	1
Kontaktowe zapalenie skóry	0	1	0	0	1
Łuszczyca	0	1	0	1	2
Łysienie	31	0	0	0	31
Naczyniak starczy	0	0	0	1	1
Nadmierne pocenie	0	12	0	1	13
Nadmierne rogowacenie skóry	0	0	0	1	1
Niedoczulica twarzy	0	2	1	0	3
Nieprawidłowa powierzchnia włosa	0	1	0	0	1
Obrzęk naczynioruchowy	0	0	0	2	2
Odbarwienie skóry	0	3	0	1	4

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Opuchlizna twarzy	0	2	0	2	4
Osutka	5	17	12	7	41
Osutka pęcherzykowa	0	0	3	0	3
Osutka plamista	0	2	0	0	2
Osutka rumieniowata	0	1	1	1	3
Osutka swędząca	0	3	0	0	3
Osutka uogólniona	0	2	0	1	3
Pęcherz	1	4	5	1	11
Plama soczewicowata	0	0	0	1	1
Podrażnienie skóry	0	1	1	0	2
Pokrzywka	0	4	0	4	8
Reakcja nadwrażliwości na światło	0	8	0	0	8
Reakcje skórne	0	1	0	0	1
Rogowacenie słoneczne	0	0	0	1	1
Rumień	0	2	4	4	10
Strup	0	0	1	0	1
Suchość skóry	0	5	0	0	5
Świąd	15	3	5	3	26
Świąd uogólniony	1	1	1	0	3
Trądzik	0	4	0	1	5
Trądzikowate zapalenie skóry	0	2	0	0	2
Wrastające włosy	0	0	1	0	1
Wysypka ciepłna	0	1	0	0	0
Wysypka złuszcząca	1	0	0	0	1
Zaburzenia pigmentacji	0	1	0	0	1
Zaburzenia skóry	0	1	0	0	1
Zapalenie skóry	0	1	0	0	1
Zażółcenie skóry	0	1	0	0	1
Zimne poty	0	1	0	0	1
Zmiana koloru włosów	0	1	0	0	1
Zmiany chorobowe na skórze	0	3	2	1	6
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	69	144	30	41	284

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Trądzik	0	7	1	0	8
Trądzik postłoneczny	0	1	0	0	1
Łysienie	37	0	1	0	38
Obrzęk naczynioruchowy	0	0	0	2	2
Pęcherz	1	4	4	0	9
Zimne poty	0	3	0	0	3
Odleżyna	0	1	0	0	1
Torbiel na skórze	0	0	0	1	1
Zapalenie skóry	0	2	0	0	2
Alergiczne zapalenie skóry	0	0	0	1	1
Kontaktowe zapalenie skóry	0	1	0	0	1
Osutka polekowa	0	2	0	0	2
Suchość skóry	0	3	0	1	4
Wybroczyny	0	1	0	0	1
Egzema	7	0	1	1	9
Rumień	3	8	3	8	22
Łuszczyca grudkowa	0	1	0	0	1
Wysypka ciepłna	0	1	0	0	1
Ropne zapalenie gruczołów apokrynowych	0	0	0	1	1
Nadmierne pocenie	0	8	0	3	11
Skłonność do występowania zasinień	0	2	0	0	2
Bielactwo	0	1	0	0	1
Rogowacenie liszajowate	0	1	0	0	1
Sinica marmurkowata	0	1	0	0	1
Dolegliwości związane z paznokciami	0	1	0	0	1
Zaburzenia związane z paznokciami	0	1	0	0	1
Nocne poty	0	4	0	0	4
Ból skóry	0	0	0	1	1
Zaburzenia pigmentacji	0	3	0	0	3



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Świąd	14	4	0	3	21
Świąd uogólniony	1	0	0	0	1
Łuszczyca	0	3	0	1	4
Plamica	0	1	0	0	1
Osutka	4	33	11	3	51
Osutka rumieniowata	0	4	1	0	5
Osutka uogólniona	0	1	0	1	2
Osutka plamista	1	1	0	0	2
Osutka płamkowo-grudkowa	0	1	0	0	1
Osutka grudkowa	0	1	0	0	1
Osutka swędząca	0	3	1	3	7
Osutka pęcherzykowa	1	1	1	0	3
Trądzik różowaty	0	1	0	0	1
Blizna	0	0	1	0	1
Zapalenie skóry łojotokowe	0	2	0	0	2
Wrażenie pieczenia skóry	0	0	0	1	1
Popękana skóra	0	1	0	0	1
Depigmentacja skóry	0	0	1	0	1
Odbarwienie skóry	0	1	0	1	2
Zaburzenia skóry	0	3	0	1	4
Złuszczenie naskórka	0	3	0	1	4
Zmiany chorobowe na skórze	0	6	2	2	10
Martwica skóry	0	0	0	1	1
Obrzęk skóry	0	0	1	0	1
Wrzód na skórze	0	0	1	0	1
Pomarszczenie skóry	0	1	0	0	1
Opuchlizna twarzy	0	6	0	1	7
Toksyczne wykwity skórne	0	1	0	0	1
Pokrzywka	0	7	0	3	10
Przewlekła pokrzywka	0	1	0	0	1
Zażółcenie skóry	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 317.**  
**Uwarunkowania społeczne**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Uwarunkowania społeczne	1	0	0	0	1
Upośledzone wykonywanie czynności dnia codziennego	1	0	0	0	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Uwarunkowania społeczne	0	2	0	0	2
Upośledzone wykonywanie czynności dnia codziennego	0	2	0	0	2

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 318.**  
**Procedury medyczne i chirurgiczne**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Procedury medyczne i chirurgiczne	0	0	5	1	6
Wycięcie wyrostka robaczkowego	0	0	1	0	1
Kardiowersja	0	0	1	0	1
Intubacja wewnątrzchawiczna	0	0	1	0	1
Wycięcie złośliwego guza	0	0	1	1	2
Wycięcie nowotworu skóry	0	0	1	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 319.**  
**Zaburzenia naczyń**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia naczyń	10	29	15	23	77

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Arterioskleroza	0	0	0	1	1
Błądź	0	1	0	1	2
Czasowe zapalenie tętnic	0	0	0	1	1
Nadciśnienie	9	0	13	0	22
Nadciśnienie skurczowe	1	0	0	0	1
Niedociśnienie	0	5	1	10	16
Niedociśnienie ortostatyczne	0	0	0	2	2
Niedokrwienie kończyn	0	5	0	1	6
Rozszerzenie naczyń	0	1	0	0	1
Słabe krążenie obwodowe	0	1	0	0	1
Udar	0	0	0	1	1
Uderzenia gorąca	0	10	0	0	10
Zaczerwienienie	0	4	0	1	5
Zakrzepica żył głębokich	0	0	0	2	2
Zapalenie żyły	0	0	0	1	1
Źle kontrolowane ciśnienie krwi	0	0	1	0	1
Zmienne ciśnienie krwi	0	2	0	1	3
Zwężenie tętnicy	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia naczyń	20	36	21	26	103
Zakrzepica tętnicza	0	0	0	1	1
Wahania ciśnienia krwi	0	4	0	1	5
Źle kontrolowane ciśnienie krwi	0	1	0	0	1
Ból tętnicy szyjnej	0	1	0	0	1
Zapaść krążeniowa	0	0	0	1	1
Zakrzepica żył głębokich	0	0	0	1	1
Zaczerwienienie	0	8	0	1	9
Krwawienie	0	0	1	3	4
Uderzenia gorąca	2	5	0	1	8
Nadciśnienie	18	0	16	0	34
Atak znacznego podwyższenia ciśnienia krwi	0	1	0	1	2

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Niedociśnienie	0	8	1	6	15
Niedokrwienie	0	1	0	1	2
Zmienne ciśnienie krwi	0	0	1	0	1
Zmienne nadciśnienie	0	0	0	1	1
Obrzęk limfatyczny	0	1	0	0	1
Niedociśnienie ortostatyczne	0	0	0	1	1
Bładość	0	3	0	0	3
Niedokrwienie kończyn	0	2	1	1	4
Niedokrwienie obwodowe	0	0	0	1	1
Choroba Raynauda	0	0	0	1	1
Wstrząs	0	0	0	1	1
Nadciśnienie skurczowe	0	0	1	0	1
Żakrzepica	0	0	0	2	2
Żylaki	0	1	0	0	1
Zakrzepica żylna	0	0	0	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

### 8.1.25.2. Zdarzenia raportowane przez osoby nie będące pracownikami służby zdrowia

**Tabela 320.**  
**Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3	5	0	0	8
Ból węzłów chłonnych	0	3	0	0	3
Leukopenia	1	0	0	0	1
Neutropenia	1	0	0	0	1
Powiększenie węzłów chłonnych	1	2	0	0	3
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3	14	2	2	21
Niedokrwistość	0	3	0	0	3

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Leukopenia	3	0	0	0	3
Ból węzłów chłonnych	0	3	0	0	3
Powiększenie węzłów chłonnych	0	8	0	1	9
Leukopenia	0	0	1	0	1
Makrocytoza	0	0	0	1	1
Neutropenia	0	0	1	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 321.**  
**Zaburzenia serca**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia serca	4	11	7	3	25
Arytmia	0	0	1	1	2
Blok przedsionkowo-komorowy	0	0	1	0	1
Bradykardia	2	0	4	0	6
Komorowe zaburzenia pracy serca	0	1	0	0	1
Palpitacje	2	7	1	1	11
Trzepotanie serca	0	2	0	0	2
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	0	1	0	0	1
Zawał mięśnia sercowego	0	0	0	1	0
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia serca	10	43	6	10	69
Dusznicza bolesna	0	0	0	2	2
Arytmia	1	0	0	1	2
Blok przedsionkowo-komorowy	0	0	1	0	1
Bradyarytmia	1	0	0	0	1
Bradykardia	8	0	5	0	13
Blok lewej odnogi pęczka Hisa	0	0	0	1	1
Zatrzymanie akcji serca	0	0	0	1	1
Zaburzenia serca	0	6	0	0	6

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zastoinowa niewydolność serca	0	0	0	1	1
Trzepotanie serca	0	1	0	0	1
Skurcze dodatkowe	0	1	0	0	1
Zawał mięśnia sercowego	0	0	0	1	1
Palpitacje	0	34	0	1	35
Zespół chorego węzła zatokowego	0	0	0	1	1
Częstoskurcz	0	1	0	0	1
Dodatkowe skurcze komorowy	0	0	0	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 322.**  
**Zaburzenia ucha i błędnika**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia ucha i błędnika	0	25	0	1	26
Ból ucha	0	5	0	0	5
Dyskomfort ucha	0	3	0	0	3
Jednostronna utrata słuchu	0	0	0	1	1
Niedosłuch	0	1	0	0	1
Szumy uszne	0	1	0	0	1
Upośledzony słuch	0	1	0	0	1
Zaburzenia ucha	0	1	0	0	1
Zawroty głowy	0	13	0	0	13
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia ucha i błędnika	0	22	1	3	26
Korek woskowinowy	0	1	0	0	1
Jednostronna utrata słuchu	0	0	0	1	1
Dyskomfort ucha	0	1	0	0	1
Ból ucha	0	4	0	0	4
Choroba lokomocyjna	0	0	0	1	1
Szumy uszne	0	5	0	0	5
Zawroty głowy	0	10	1	1	12
Zaburzenia równowagi	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 323.**  
**Zaburzenia endokrynologiczne**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia endokrynologiczne	0	0	0	2	2
Wole	0	0	0	1	1
Zaburzenia tarczycy	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia	0	1	0	2	3

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
endokrynologiczne					
Choroba Addisona	0	0	0	1	1
Niedoczynność tarczycy	0	1	0	1	2

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 324.**  
**Zaburzenia oka**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia oka	77	101	18	22	218
Alergia oczu	0	1	0	0	1
Astenopia	0	1	0	0	1
Ból oka	16	1	0	2	19
Cyanopia	0	1	0	0	1
Degeneracja plamki żółtej	0	0	0	1	1
Diplopia	0	3	0	0	3
Dyskomfort oczny	0	2	0	0	2
Krwawienie z oka	0	1	0	1	2
Ksantopsja	1	0	0	0	1
Kurcz powiek	0	1	0	0	1
Metamorfopsia	0	1	0	0	1
Męty ciała szklistego	0	2	0	0	2
Nadwrażliwość oka	0	3	0	0	3
Obniżona ostrość widzenia	0	26	3	3	32
Obrzęk oka	0	1	0	1	2
Obrzęk plamki żółtej	0	0	5	0	5
Obrzęk powieki	0	1	0	0	1
Ograniczona ostrość widzenia	0	7	3	1	11
Opuchlizna oka	0	6	0	0	6
Podrażnienie oka	0	5	0	0	5
Przejściowo ograniczona ostrość widzenia	0	0	0	1	1
Przekrwienie oka	0	6	0	0	6



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Ślepotą	0	0	1	2	3
Ślepotą przejściową	0	0	0	2	2
Światłowstręt	0	8	0	0	8
Świąd oka	0	2	0	0	2
Torbiel powieki	0	0	0	1	1
Widzenie niewyraźne	60	0	5	2	67
Wrażenie „ciała obcego” w oku	0	1	0	0	1
Wyciek z oka	0	4	0	0	4
Wytrzeszcz	0	1	0	0	1
Wzmoczone łzawienie	0	4	0	0	4
Zaburzenia funkcji oka	0	6	1	0	7
Zaburzenia powieki	0	2	0	0	2
Zaburzenia ruchów gałki ocznej	0	2	0	0	2
Zaburzenia siatkówki	0	0	0	1	1
Zaburzenia źrenicy	0	1	0	0	1
Zapalenie naczyńówki	0	0	0	1	1
Zapalenie oka	0	1	0	1	2
Zażółcenie białkówek	0	0	0	1	1
Zwyrodnienie plamki żółtej	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia oka	122	164	18	18	322
Dyskomfort w oku	0	7	0	0	7
Zaburzenia akomodacji	0	1	0	0	1
Zmienione wrażenie głębi obrazu widzianego	0	1	0	0	1
Astenopia	0	4	0	0	4
Kurcz powiek	0	6	0	0	6
Ślepotą	0	0	0	1	1
Ślepotą przejściową	0	0	0	2	2
Zaćma	0	2	0	3	5
Nabyta ślepotą barw	0	1	0	0	1
Zapalenie spojówek	0	2	0	0	2
Podkrążone oczy	0	1	0	0	1
Diplopia	3	13	1	2	19
Suchość oka	0	11	0	0	11

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Nadmierne mruganie	0	1	0	0	1
Wyciek z oka	0	5	0	0	5
Zaburzenia oka	3	4	1	1	9
Krwawienie z oka	0	1	0	0	1
Podrażnienie oka	0	6	0	0	6
Zaburzenia ruchów gałki ocznej	0	4	0	0	4
Ból oka	28	0	0	1	29
Świąd oka	0	2	0	0	2
Opuchlizna oka	0	6	0	0	6
Obrzęk oka	0	3	0	0	3
Opadanie powieki	0	1	0	1	2
Wrażenie „ciała obcego” w oku	0	1	0	0	1
Jaskra	0	0	0	1	1
Niedoczulica oka	0	1	0	0	1
Wzmoczone łzawienie	1	8	0	0	9
Otwór w plamce żółtej	0	0	0	1	1
Obrzęk plamki żółtej	0	0	10	0	10
Zwyrodnienie plamki żółtej	0	1	0	0	1
Ślepota nocna	0	1	0	0	1
Dyskomfort oczny	0	1	0	0	1
Przekrwienie oka	0	3	0	0	3
Zażółcenie białkówki	0	0	0	1	1
Światłowstręt	0	10	1	0	11
Fotopsja	0	3	0	0	3
Krwawienie do siatkówki	0	0	0	1	1
Zez	1	0	0	0	1
Niewyraźne widzenie	81	2	2	2	87
Obniżona ostrość widzenia	1	4	1	1	7
Zaburzenia widzenia	4	43	2	0	49
Męty ciała szklistego	0	3	0	0	3
Ksantopsja	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 325.**  
**Zaburzenia żołądka i jelit**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia żołądka i jelit	86	317	4	22	429
Afagia	0	1	0	0	1
Aftowe zapalenie jamy ustnej	0	1	0	0	1
Biegunka	78	3	3	0	84
Ból brzucha	0	12	0	1	13
Ból jamy ustnej	0	2	0	0	0
Ból w nadbrzuszu	0	22	0	0	22
Ból w podbrzuszu	0	1	1	0	2
Ból zęba	0	3	0	0	3
Ból żołądka i jelit	0	3	0	0	3
Refluks żołądkowo-przelykowy	0	3	0	0	3
Choroba zęba	0	1	0	0	1
Częste wypróżnienia	0	1	0	0	1
Dysfagia	0	2	0	3	5
Dyskomfort przelyku	0	1	0	0	1
Dyspepsja	0	13	0	1	14
Gazy jelitowe	0	5	0	0	5
Krwawienie z jamy ustnej	0	1	0	0	1
Nadmierne wydzielanie śliny	0	2	0	0	2
Niedoczulica jamy ustnej	0	4	0	0	4
Nieregularność wypróżnień	0	3	0	0	3
Nudności	6	131	0	2	139
Obrzęk jamy ustnej	0	0	0	2	2
Odbijanie się	0	1	0	0	1
Opuchlizna języka	0	2	0	1	3
Owrzodzenie jamy ustnej	0	1	0	1	2
Parestezje w jamie ustnej	0	1	0	0	1
Perforacja jelita	0	0	0	1	1
Pilna potrzeba wypróżnienia	0	1	0	0	1
Zgrubienie w jelicie	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Próchnica zęba	0	2	0	0	2
Przebarwienie na języku	0	1	0	0	1
Przebarwienie zęba	0	1	0	0	1
Opuchlizna ust	0	1	0	1	2
Suchość jamy ustnej	0	21	0	0	21
Uczucie dyskomfortu w brzuchu	0	17	0	1	18
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	0	0	0	1	1
Wymioty	2	34	0	1	37
Wzdęcia	0	5	0	1	6
Zaburzenia motoryki żołądka i jelit	0	1	0	0	1
Zaburzenia czynności żołądka	0	1	0	0	1
Zaburzenia funkcjonowania żołądka i jelit	0	1	0	2	3
Zapalenie błony śluzowej żołądka	0	0	0	1	1
Zapalenie otrzewnej	0	0	0	1	1
Zaparcia	0	10	0	0	10
Zespół pieczenia jamy ustnej	0	1	0	0	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia żołądka i jelit	103	376	2	18	499
Dyskomfort jamy brzusznej	0	32	0	1	33
Wzdęcia	0	3	0	0	3
Ból jamy brzusznej	1	16	0	1	18
Ból w nadbrzuszu	2	37	0	2	41
Nieprawidłowy kał	0	1	0	0	1
Zaburzenia odbytu i odbytnicy	0	1	0	0	1
Afagia	0	2	0	0	2
Aftowe zapalenie jamy ustnej	0	3	0	0	3
Nieprzyjemny zapach z ust	0	2	0	0	2
Popękane wargi	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Wrzodzące zapalenie jelita grubego	0	0	0	1	1
Zaparcia	0	19	0	0	19
Choroba Leśniowskiego-Crohna	0	0	0	1	1
Biegunka	93	0	1	1	95
Krwawa biegunka	0	0	0	1	1
Suchość jamy ustnej	0	11	0	0	11
Dyspepsja	0	9	0	0	9
Dysfagia	0	3	0	0	3
Odbijanie się	0	1	0	0	1
Odbarwienie kału	0	2	0	0	2
Gazy jelitowe	0	7	0	0	7
Zatrucie pokarmowe	0	1	0	0	1
Częste wypróżnienia	0	3	0	0	3
Zaburzenia funkcjonowania żołądka i jelit	0	1	0	0	1
Zaburzenia czynności żołądka	0	3	0	1	4
Zaburzenia żołądka i jelit	0	2	0	1	3
Nieprawidłowe dźwięki żołądka i jelit	0	2	0	0	2
Refluks żołądkowo-przełykowy	0	8	0	0	8
Zapalenie języka	0	2	0	0	2
Obecność świeżej krwi w stolcu	0	1	0	0	1
Nadkwaśność	0	1	0	0	1
Niedoczulica w okolicy ust	0	3	1	1	5
Zespół jelita nadwrażliwego	0	1	0	1	2
Zaburzenia warg	0	1	0	1	2
Opuchlizna warg	0	1	0	0	1
Owrzodzenie jamy ustnej	0	2	0	0	2
Nudności	3	146	0	3	152
Zaburzenia przełyku	0	1	0	0	1
Ból przełyku	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Dyskomfort jamy ustnej	0	1	0	0	1
Ból jamy ustnej	0	2	0	0	2
Parestezje w jamie ustnej	1	0	0	0	1
Odruchy wymiotne	0	1	0	0	1
Zapalenie jamy ustnej	0	1	0	0	1
Opuchlizna języka	0	1	0	0	1
Erozja zęba	0	1	0	0	1
Ząb zatrzymany	0	1	0	0	1
Ból zęba	1	1	0	0	2
Wymioty	2	37	0	2	41

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 326.**  
**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
<b>Zaburzenia ogółem i stany w miejscu podania</b>	131	575	32	36	774
Abazja	0	1	2	2	5
Apatia	3	23	3	2	31
Astenia	58	0	6	0	64
Ból	8	51	4	3	66
Ból pachy	0	2	0	0	2
Ból twarzy	0	2	0	0	2
Ból w klatce piersiowej	0	27	1	8	36
Dolegliwości w obrębie klatki piersiowej	0	28	0	1	29
Dreszcze	2	15	1	0	18
Dyskomfort	1	2	0	0	3
Głód	0	2	0	0	2
Gorączka (pyrexia)	6	19	3	2	30
Infekcja grypopodobna	24	0	0	1	25
Interakcje leków	0	2	0	1	3
Kalectwo	0	0	0	1	1
Kociokwik	0	1	0	0	1
Nadmierny wzrost energii	0	1	0	0	1
Nieoczekiwana reakcja na leczenie	0	2	0	0	2
Nieskuteczność leku	17	0	0	0	17
Nietolerancja leków	0	4	0	0	4
Nietolerancja temperatury	0	2	0	0	2
Obniżone działanie leku	1	0	0	0	1
Obrzęk	0	1	0	1	2
Obrzęk miejscowy	0	1	0	0	1
Obrzęk obwodowy	0	25	0	3	28
Obrzęk uogólniony	0	0	0	1	1
Opuchlizna	0	2	0	0	2
Opuchlizna miejscowa	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Ospalność	0	2	0	0	2
Pogorszenie objawów choroby towarzyszącej	0	3	0	1	4
Pogorszenie stanu zdrowia	0	0	1	0	1
Pragnienie	0	2	0	0	2
Reakcja zapalna	0	0	0	1	1
Rozdrażnienie	0	4	1	0	5
Śmierć pozorna	0	0	0	1	1
Uczucie bycia pijanym	0	1	0	0	1
Uczucie ciała obcego	0	1	0	0	1
Uczucie gorąca	0	8	0	0	8
Uczucie roztrzęsienia	0	2	0	0	2
Uczucie ucisku	0	2	0	0	2
Uczucie zimna	0	4	0	0	4
Uczucie zmiany temperatury ciała	0	3	0	0	3
Wrzód	0	0	0	1	1
Zaburzenia chodu	1	28	0	4	33
Zgon	0	0	0	1	1
Zgrubienie (mass)	0	1	0	0	1
Złe samopoczucie	0	43	1	0	44
Zmęczenie	10	257	9	1	277
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	188	698	14	25	925
Abazja	2	4	0	1	7
Reakcja niepożądana	0	1	0	0	1
Astenia	79	0	1	0	80
Dolegliwości w klatce piersiowej	0	32	1	4	37
Ból w klatce piersiowej	1	29	0	8	38
Dreszcze	3	25	0	0	28
Pogorszenie objawów choroby towarzyszącej	1	2	0	0	3
Progresja choroby towarzyszącej	0	2	0	0	2
Pogorszenie stanu zdrowia	0	6	0	1	7
Dyskomfort	0	1	0	0	1
Wzmoczone działanie leku	0	1	0	0	1



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Nieskuteczność leku	29	0	0	0	29
Nadmierny wzrost energii	0	1	0	0	1
Obrzęk twarzy	0	1	0	0	1
Ból twarzy	1	2	0	0	3
Zmęczenie	12	281	2	3	298
Złe samopoczucie	1	47	0	1	49
Uczucie zimna	1	4	0	0	5
Wrażenie upojenia alkoholowego	0	1	0	0	1
Uczucie gorąca	0	10	0	0	10
Uczucie roztrzęsienia	0	5	0	0	5
Uczucie zmiany temperatury ciała	0	1	0	0	1
Uczucie rozluźnienia	0	1	0	0	1
Zaburzenia chodu	4	30	2	3	39
Ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego	1	1	0	0	2
Głód	0	2	0	0	2
Bardzo wysoka gorączka	0	1	0	0	1
Upośledzenie gojenia się ran	0	5	0	1	6
Reakcja zapalna	0	2	0	0	2
Infekcja grypopodobna	38	5	0	0	43
Rozdrażnienie	0	2	0	0	2
Opuchlizna miejscowa	0	3	0	0	3
Apatia	4	49	2	0	55
Zgrubienie	0	2	0	0	2
Guzek	0	1	0	0	1
Obrzęk	0	0	1	0	1
Obrzęk obwodowy	0	32	0	2	34
Ból	4	56	2	1	63
Obniżony stan sprawności	1	0	0	0	1
Poprawa wcześniejszych stanów chorobowych	0	1	0	0	1
Gorączka	6	33	3	0	42
Wrażenie „ciała obcego”	0	2	0	0	2
Wrażenie ucisku	0	1	0	0	1
Ospalność	0	4	0	0	4
Opuchlizna	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Tkliwość	0	2	0	0	2
Nieoczekiwana odpowiedź terapeutyczna	0	5	0	0	5
Pragnienie	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 327.**  
**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1	1	0	4	6
Ból pęcherzyka żółciowego	0	1	0	0	1
Ostra niewydolność wątroby	0	0	0	1	1
Zaburzenia czynności wątroby	1	0	0	0	1
Zapalenie wątroby	0	0	0	2	2
Żółtaczką	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1	8	0	9	18
Kamica żółciowa	0	0	0	1	1
Zaburzenia woreczka żółciowego	0	0	0	1	1
Ból pęcherzyka żółciowego	0	0	0	1	1
Torbiel wątroby	0	0	0	1	1
Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby	1	0	0	0	1
Ból wątroby	0	3	0	0	3
Zapalenie wątroby	0	0	0	2	2
Powiększenie wątroby	0	0	0	2	2
Żółtaczką	0	0	0	1	1
Zaburzenia czynności wątroby	0	4	0	0	4
Uszkodzenie wątroby	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 328.**  
**Zaburzenia układu immunologicznego**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia układu immunologicznego	0	6	1	1	8
Alergia na jad owadów	0	1	0	0	1
Nadwrażliwość	0	3	0	1	4
Nadwrażliwość na lek	0	2	0	0	2
Niedobór odpornościowy	0	0	1	0	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia układu immunologicznego	7	12	1	0	20
Obniżona odpowiedź odpornościowa	1	0	0	0	1
Nadwrażliwość na lek	0	2	0	0	2
Nadwrażliwość	0	6	0	0	6
Zaburzenia układu odpornościowego	3	1	1	0	5
Niedobór odpornościowy	2	2	0	0	4
Immunosupresja	1	0	0	0	1
Alergia sezonowa	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 329.**  
**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	39	31	50	28	148
Angina	0	0	0	1	1
Bakteryjne zapalenie skóry	0	0	0	1	1
Grypa	6	0	1	0	7
Grzybica paznokci	0	0	1	0	1
Grzybicze zapalenie pochwy i sromu	1	0	0	0	1
Infekcja	2	1	1	3	7

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Infekcja bakteryjna	0	0	1	0	1
Infekcja dolnych dróg oddechowych	1	0	1	0	2
Infekcja dróg moczowych	2	0	8	5	15
Infekcja górnych dróg oddechowych	1	0	2	3	6
Infekcja grzybicza	1	0	0	0	1
Infekcja grzybicza skóry	0	0	0	1	1
Infekcja jamy ustnej	0	0	0	1	1
Infekcja miejscowa	0	0	0	1	1
Infekcja nerek	0	0	0	2	2
Infekcja oka	0	1	0	1	2
Infekcja płuc	0	0	1	1	2
Infekcja ucha	1	1	0	1	3
Infekcja układu oddechowego	0	0	2	0	2
Infekcja wirusowa	2	1	1	1	5
Infekcja zęba	0	1	0	1	2
Infekcja żołądka i jelit	0	1	0	0	1
Kandydoza	0	1	0	1	2
Osutka krostkowa	0	1	0	0	1
Półpasiec	0	0	10	0	10
Zakażenie dróg moczowych przez bakterie z rodzaju <i>Escherichia</i>	0	0	0	1	1
Zakażenie grzybicze	1	0	0	0	1
Zarażenie wirusem opryszczki	0	0	1	0	1
Zapalenie błędnika	0	1	0	0	1
Zapalenie gardła wywołane paciorkowcem	1	0	1	0	2
Zapalenie nosogardzieli	10	21	0	1	32
Zapalenie oskrzeli	1	0	7	0	8
Zapalenie pęcherza moczowego	0	1	3	0	4
Zapalenie płuc	0	0	4	0	4
Zapalenie ślinianki	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zapalenie śluzówki nosa	1	0	0	0	1
Zapalenie tkanki łącznej	0	0	1	0	1
Zapalenie uchyłków jelita	0	0	0	1	1
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0	0	1	0	1
Zapalenie zatok	8	0	3	0	11
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	225	32	64	3	324
Zakażenie bakteryjne	1	0	0	0	1
Zarażenie od pluskwy	1	0	0	0	1
Zapalenie oskrzeli	7	0	8	0	15
Bakteryjne zapalenie oskrzeli	1	0	0	0	1
Zapalenie tkanki łącznej	0	0	2	0	2
Zapalenie pęcherza moczowego	6	0	2	0	8
Zapalenie uchyłków jelita	0	0	0	1	1
Zakażenie ucha	2	1	1	0	4
Zakażenie oka	0	1	0	0	1
Zakażenie grzybicze	7	0	2	0	9
Zakażenie grzybicze skóry	1	0	0	0	1
Czyrak	1	2	0	0	3
Wirusowy nieżyt żołądka i jelit	6	2	0	0	8
Opryszczka narządów płciowych	1	0	0	0	1
Zakażenie dziąseł	1	0	0	0	1
Grypa H1N1	0	0	0	1	1
Opryszczka oka	0	0	1	0	1
Opryszczka pospolita	0	0	1	0	1
Zakażenie wirusem opryszczki	0	0	2	0	2
Półpasiec	3	0	16	0	19
Liszajec	0	1	0	0	1
Zakażenie	7	0	3	0	10
Grypa	26	0	0	0	26
Zakażenie nerek	1	0	0	0	1
Zapalenie krtani	5	0	1	0	6

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	3	0	0	0	3
Zakażenie płuc	1	0	0	0	1
Borelioza	0	0	1	0	1
Zapalenie nosogardzieli	77	16	0	0	93
Kandydoza jamy ustnej	1	0	1	0	2
Opryszczka jamy ustnej	6	1	0	0	7
Zanokcica	0	2	0	0	2
Zapalenie gardła	1	1	0	0	2
Zapalenie gardła wywołane paciorkowcem	0	0	1	0	1
Zapalenie płuc	0	0	6	0	6
Pierwotne atypowe zapalenie płuc	0	0	1	0	1
Zakażenie bakteriami Pseudomonas	0	0	1	0	1
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0	0	1	0	1
Zakażenie dróg oddechowych	1	0	1	0	2
Posocznica	0	0	0	1	1
Zapalenie zatok	21	0	3	0	24
Zakażenie skóry	1	0	1	0	2
Zakażenie zęba	3	0	0	0	3
Zakażenie górnych dróg oddechowych	8	2	0	0	10
Zakażenie dróg moczowych	23	0	8	0	31
Zakażenie wirusowe	2	0	0	0	2
Grzybicze zapalenie pochwy i sromu	0	2	0	0	2
Zakażenie rany	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 330.**  
**Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	17	56	1	32	106
Błąd w podaniu leku	0	3	0	0	3

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Błąd w sztuce lekarskiej	0	3	0	0	3
Ekspozycja na lek w czasie ciąży	5	0	0	0	5
Kontuzja	0	15	0	2	17
Nadżerka	0	0	0	2	2
Nieprawidłowy okres podawania leku	0	1	0	0	1
Nieprawidłowy schemat podania leku	0	3	0	0	3
Oparzenie słoneczne	0	1	0	0	1
Podanie nieprawidłowej dawki leku	0	4	0	0	4
Powysiłkowy uraz mięśnia	0	1	0	0	1
Przedawkowanie	11	0	0	0	11
Przyjęcie leku przeterminowanego	0	1	0	0	1
Przypadkowe przedawkowanie leku	1	0	0	0	1
Przypadkowe przyjęcie leku	0	1	0	0	1
Ukąszenie owada	0	1	0	0	1
Upadek	0	15	1	14	30
Uraz	0	1	0	2	3
Uraz głowy	0	2	0	4	6
Uraz stawu	0	1	0	1	2
Wstrząs	0	1	0	1	2
Wydzielina z rany	0	2	0	1	3
Wypadek komunikacyjny	0	0	0	1	1
Złamanie kości w stawie biodrowym	0	0	0	2	2
Złamanie kręgu	0	0	0	1	1
Złamanie żebra	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	39	62	0	18	119
Przypadkowe przedawkowanie leku	3	0	0	0	3
Złamanie kostki	0	0	0	2	2

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Wstrząs	0	1	0	0	1
Kontuzja	0	9	0	0	9
Błąd w dawkowaniu leku	0	1	0	0	1
Pominięcie dawki leku	1	3	0	0	4
Błąd w przypisaniu leku	0	1	0	0	1
Przeczos	0	1	0	0	1
Przyjęcie leku przeterminowanego	0	1	0	0	1
Eskpozycja na lek przez ojca	2	0	0	0	2
Upadek	0	16	0	9	25
Złamanie dłoni	0	0	0	1	1
Uraz głowy	0	2	0	0	2
Nieprawidłowy schemat podania leku	0	12	0	0	12
Podanie nieprawidłowej dawki leku	1	6	0	0	7
Uraz stawu	0	1	0	1	2
Nadżerka	0	1	0	0	1
Naderwanie ścięgna	0	1	0	0	1
Ekspozycja matki na działanie leku w czasie ciąży	15	0	0	0	15
Błąd w sztuce lekarskiej	0	2	0	0	2
Przedawkowanie	17	0	0	0	17
Złamanie żebra	0	0	0	1	1
Wypadek komunikacyjny	0	0	0	3	3
Uraz skóry	0	1	0	0	1
Złamanie zęba	0	1	0	0	1
Złamanie kończyny górnej	0	0	0	1	1
Niewłaściwe zastosowanie leku	0	2	0	0	2

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 331.**  
**Badania diagnostyczne**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Badania	108	76	55	19	258



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
diagnostyczne					
Nieprawidłowa częstość akcji serca	0	2	0	0	2
Nieprawidłowa liczba limfocytów	0	1	0	0	1
Nieprawidłowe wyniki badania krwi	0	1	0	0	1
Nieprawidłowe wyniki badań tarczycy	0	1	0	0	1
Nieprawidłowe wyniki badań wątroby	4	0	1	1	6
Nieprawidłowy elektrokardiogram	0	0	0	1	1
Nieprawidłowy kolor moczu	0	1	0	0	1
Nieregularna częstość akcji serca	0	4	0	3	7
Obniżona ciepłota ciała	0	2	0	0	2
Obniżona częstość akcji serca	34	1	36	0	71
Obniżona liczba leukocytów	23	0	7	0	30
Obniżona liczba limfocytów	6	0	2	0	8
Obniżona liczba limfocytów CD4	1	0	0	0	1
Obniżona liczba składników morfotycznych krwi	0	2	0	0	2
Obniżone ciśnienie krwi	0	21	0	11	32
Obniżony poziom witaminy D	0	1	0	0	1
Obniżony poziom żelaza we krwi	0	1	0	0	1
Podwyższona ciepłota ciała	0	3	0	0	3
Podwyższona częstość akcji serca	0	9	0	1	10
Podwyższona liczba leukocytów	1	1	0	0	2
Podwyższona liczba limfocytów	0	1	0	0	1
Podwyższone ciśnienie krwi	21	1	3	0	25

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe	0	1	0	0	0
Podwyższony poziom cholesterolu we krwi	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom enzymów sercowych	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	7	0	3	0	10
Podwyższony poziom glukozy we krwi	0	4	0	0	4
Podwyższony poziom triglicerydów we krwi	1	0	0	0	1
Przyrost masy ciała	0	14	0	2	16
Słaba ogólna kondycja fizyczna	0	1	0	0	1
Spadek masy ciała	10	1	3	0	14
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Badania diagnostyczne	282	126	43	15	466
Nieprawidłowy poziom ALAT	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom ALAT	2	0	2	0	4
Podwyższony poziom AspAT	2	0	1	0	3
Dodatni wynik testu na bakterie	1	0	0	0	1
Nieprawidłowy poziom cholesterolu we krwi	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom cholesterolu we krwi	0	2	0	0	2
Nieprawidłowe liczbę elementów morfotycznych krwi	0	2	0	0	2
Obniżony poziom glukozy we krwi	0	2	0	1	3
Wahania poziomu glukozy we krwi	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom glukozy we krwi	0	4	0	0	4
Obniżony poziom żelaza we krwi	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom żelaza we krwi	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Nieprawidłowy poziom potasu we krwi	0	1	0	0	1
Obniżony poziom potasu we krwi	0	2	0	0	2
Nieprawidłowe ciśnienie tętnicze krwi	0	1	0	0	1
Obniżone ciśnienie tętnicze krwi	0	32	0	6	38
Obniżone ciśnienie rozkurczowe krwi	0	1	0	0	1
Podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi	2	0	0	0	2
Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi	43	1	12	0	56
Obniżone ciśnienie skurczowe krwi	0	0	0	1	1
Obniżony poziom sodu we krwi	0	1	0	0	1
Nieprawidłowe wyniki badania krwi	0	2	0	0	2
Podwyższony poziom triglicerydów we krwi	1	0	0	0	1
Obecność krwi w moczu	0	0	0	1	1
Obniżona temperatura ciała	0	3	0	0	3
Wahania temperatury ciała	0	1	0	0	1
Podwyższona temperatura ciała	0	4	0	0	4
Szmerły sercowe	0	2	0	0	2
Obniżona liczba limfocytów CD4	1	0	0	0	1
Nieprawidłowy elektrokardiogram	0	1	0	1	2
Wydłużony odstęp PR w elektrokardigramie	0	1	0	0	1
Obniżona liczba składników morfotycznych krwi	0	1	0	0	1
Nieprawidłowa częstość akcji serca	0	2	0	0	2
Obniżona częstość akcji serca	84	1	14	0	99
Podwyższona częstość akcji serca	1	15	0	2	18

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Nieregularna częstość akcji serca	0	3	0	0	3
Nieprawidłowy poziom enzymów wątrobowych	0	1	0	0	1
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	26	0	3	0	29
Podwyższony międzynarodowy współczynnik znormalizowany	0	1	0	0	1
Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe	0	0	0	1	1
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	0	1	0	1	2
Podwyższony poziom lipidów	0	1	0	0	1
Nieprawidłowe wyniki badań wątroby	8	0	0	0	8
Nieprawidłowa liczba limfocytów	0	1	0	0	1
Obniżona liczba limfocytów	11	0	4	0	15
Obniżona liczba płytek krwi	1	2	0	0	3
Obniżone wyniki badań płuc	0	2	0	0	2
Nieprawidłowe tętno	0	1	0	0	1
Obniżone tętno, ciśnienie	0	1	0	0	1
Obniżona liczba krwinek czerwonych	0	3	0	0	3
Krwinki czerwone w moczu	1	0	0	0	1
Obniżona liczba limfocytów T	2	0	0	0	2
Nieprawidłowy kolor moczu	1	1	0	1	3
Obniżona masa ciała	20	0	3	0	23
Podwyższona masa ciała	0	20	0	0	20
Obniżona liczba krwinek białych	74	1	3	0	78
Podwyższona liczba krwinek białych	1	0	1	0	2

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 332.**  
**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0	39	1	3	43
Cukrzyca typu 2.	0	0	0	1	1
Niedobór witaminy B <sub>12</sub>	0	1	0	0	1
Niedobór witaminy D	0	1	0	0	1
Nieprawidłowy poziom enzymów	0	1	0	0	1
Obniżone spożycie płynów	0	1	0	0	1
Odwodnienie	0	4	0	2	6
Spadek łaknienia	0	27	1	0	28
Wzrost łaknienia	0	4	0	0	4
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1	33	0	3	37
Zaburzenia łaknienia	0	1	0	0	1
Spadek łaknienia	1	20	0	0	21
Odwodnienie	0	2	0	2	4
Cukrzyca	0	1	0	1	2
Nietolerancja tłuszczów	0	1	0	0	1
Zatrzymanie płynów	0	1	0	0	1
Hipowitaminoza	0	1	0	0	1
Wzrost łaknienia	0	3	0	0	3
Niedobór żelaza	0	1	0	0	1
Nietolerancja laktozy	0	1	0	0	1
Wahania masy ciała	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 333.**  
**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	84	162	11	12	269
Artralgia	0	24	0	0	24
Ból kończyn	1	32	0	0	33
Ból kostny	0	2	0	0	2
Ból mięśniowo-szkieletowy	2	2	0	1	5
Ból pleców	77	1	5	1	84
Ból szczęki	0	1	0	0	1
Ból szyi	0	5	0	1	6
Ból w pachwinie	0	2	0	0	2
Drżenie mięśni	0	3	0	0	3
Dyskomfort kończyn	1	4	1	1	7
Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy	0	2	0	0	2
Kręcz szyi	0	0	0	1	1
Mialgia	2	9	0	0	11
Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej	0	1	0	1	2
Obniżenie mobilności	0	1	1	1	3
Opuchlizna stawu	0	9	0	0	9
Skurcze mięśni	0	15	0	0	15
Słabość mięśni	1	27	3	2	33
Sztywność mięśni	0	1	0	0	1
Sztywność mięśni i stawów	0	9	0	1	10
Trudności z podnoszeniem ciężkich przedmiotów	0	1	0	0	1
Uczucie ciężkości	0	3	0	0	3
Zaburzenia kaletki	0	1	0	0	1
Zaburzenia szczęki	0	0	0	1	1
Zapalenie kaletki maziowej	0	0	0	1	1
Zapalenie stawów	0	1	0	0	1
Zmęczenie mięśni	0	1	0	0	1
Zwiększone napięcie mięśniowe	0	5	1	0	6
od 01-09-2011 do 29-02-2012					

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	134	216	4	8	362
Artralgia	0	23	0	0	23
Zapalenie stawów	0	1	0	0	1
Ból pleców	119	0	1	0	120
Ból kości	0	1	0	0	1
Zapalenie chrząstek żeber	0	1	0	0	1
Wyrośl kostna	0	1	0	1	2
Ból w boku	0	1	0	0	1
Deformacja stopy	0	1	0	0	1
Bóle wzrostowe	0	2	0	0	2
Sztywność stawów	0	4	0	0	4
Opuchlizna stawów	0	7	0	1	8
Deformacja kończyny	0	1	0	0	1
Dolegliwości kończyny	0	6	1	0	7
Zgrubienie w dolnej kończynie	0	1	0	0	1
Zmniejszona ruchliwość	1	2	0	0	3
Sztywność mięśni	1	0	0	0	1
Skurcze mięśni	0	22	0	1	23
Drżenie mięśni	0	5	0	0	5
Oslabienie mięśni	1	25	0	1	27
Dolegliwości mięśniowo-szkieletowe	1	4	0	0	5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	0	1	0	0	1
Ból mięśniowo-szkieletowy	0	8	1	1	10
Sztywność mięśniowo-szkieletowa	2	18	1	0	21
Mialgia	2	15	0	0	17
Ból szyi	1	7	0	0	8
Zapalenie kości i stawów	0	1	0	0	1
Ból kończyn	4	38	0	2	44
Ból w szczęce	0	0	0	1	1
Deformacja żebra	0	1	0	0	1
Uczucie ciężkości	2	16	0	0	18
Torbiel galaretowata okołostawowa	0	1	0	0	1



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Zaburzenia ścięgien	0	1	0	0	1
Szczękościsk	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 334.**

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

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0	0	0	5	5
Gruzołakowłókniak piersi	0	0	0	1	1
Nowotwór płuca	0	0	0	1	1
Nowotwór złośliwy	0	0	0	1	1
Nowotwór złośliwy skóry	0	0	0	1	1
Rak podstawnokomórkowy skóry	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0	1	0	6	7
Tłuszczak	0	1	0	0	1
Czerniak złośliwy	0	0	0	1	1
Nowotwór złośliwy	0	0	0	1	1
Rak nerkowokomórkowy	0	0	0	1	1
Brodawczak skóry	0	0	0	1	1
Rak płaskonabłonkowy	0	0	0	1	1
Mięśniak macicy	0	0	0	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 335.**

**Zaburzenia układu nerwowego**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia układu nerwowego	384	206	71	47	708

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Ageuzja	0	1	0	0	1
Amnezja	0	1	0	4	5
Ból głowy	182	2	5	1	190
Drżenie	0	8	0	2	10
Dysfunkcje ruchowe	0	0	1	0	1
Dyskineza	0	2	0	0	2
Dyskomfort głowy	1	8	0	0	9
Dyzartria	0	2	0	4	6
Hipestezja	4	40	8	1	53
Hipokinezja	0	2	1	0	3
Incydent naczyniowo-mózgowy	0	0	0	1	1
Klonus (Trząs)	0	1	0	0	1
Letarg	0	3	0	0	3
Migrena	19	0	2	0	21
Migrena z odczuciem przepowiadającym	0	1	0	0	1
Mimowolne skurcze mięśni	0	1	0	0	1
Monoplegia	0	0	0	1	1
Mrowienie	0	1	0	0	1
Nadmierna potrzeba normalnego snu	1	12	0	0	13
Napad padaczkowy	0	0	0	5	5
Napięciowy ból głowy	0	1	0	0	1
Neuralgia	0	4	0	0	4
Neuralgia nerwu trójdzielnego	0	0	0	1	1
Niedowład połowiczy	0	0	0	3	3
Niezgrabność	0	1	0	0	1
Niska jakość snu	0	1	0	0	1
Objaw Lhermitte'a	0	0	0	1	1
Odczucie zapowiadające	0	0	0	1	1
Omamy węchowe	0	3	0	0	3
Omdlenie	0	1	1	1	3
Paraliż	0	0	0	2	2
Parestezje	37	0	4	0	41
Płacz	1	2	2	0	5
Porażenie nerwu	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
twarzowego					
Porażenie połowicze	0	0	0	1	1
Rwa kulszowa	0	1	0	0	1
Rzut w stwardnieniu rozsianym	5	0	29	0	34
Senność	0	42	0	1	43
Sensoryczno-motoryczna neuropatia obwodowa	0	0	1	0	1
Spastyczność mięśni	0	3	0	1	4
Stwardnienie rozsiane	0	0	3	0	3
Trudność stania	0	0	1	0	1
Uczucie pieczenia	1	6	0	0	7
Uczucie słabości	0	0	1	1	2
Upośledzenie pamięci	0	8	1	0	9
Upośledzenie umysłowe	0	0	0	1	1
Uszkodzenie centralnego układu nerwowego	1	0	1	1	3
Utrata czucia	0	0	1	0	1
Utrata przytomności	0	0	0	2	2
Zaburzenia mowy	0	2	1	0	3
Zaburzenia poznawcze	0	1	0	2	3
Zaburzenia równowagi	1	21	2	2	26
Zaburzenia ruchu	0	5	0	1	6
Zaburzenia smaku	0	13	0	0	13
Zakłócenia uwagi	0	2	0	0	2
Zapalenie nerwu wzrokowego	0	0	1	3	4
Zatokowy ból głowy	0	1	0	0	1
Zawroty głowy	128	1	5	1	135
Zawroty posturalne	3	0	0	0	3
Zespół kanału Alcocka	0	1	0	0	1
Zespół niespokojnych nóg	0	1	0	0	1
Zjawisko Uthoff'a	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia układu nerwowego	591	292	60	71	1014
Brak smaku	0	0	1	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Amnezja	0	6	0	0	6
Afazja	0	1	0	1	2
Afonia	0	1	0	1	2
Zaburzenia równowagi	2	26	3	3	34
Zespół pniowy	0	0	0	1	1
Zespół piekących stóp	0	1	0	0	1
Uczucie pieczenia	0	7	0	1	8
Zespół cieśni nadgarstka	0	1	0	1	2
Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym	0	2	1	8	11
Incydent naczyniowo-mózgowy	0	0	0	3	3
Zaburzenia poznawcze	0	5	0	2	7
Śpiączka	0	0	0	1	1
Drgawki	0	0	0	7	7
Nieprawidłowa koordynacja	1	1	0	0	2
Płacz	1	6	0	0	7
Demielinizacja	0	1	0	0	1
Zakłócenia uwagi	0	2	1	0	3
Zawroty głowy	171	2	3	3	179
Ortostatyczne zawroty głowy	2	0	0	0	2
Dyzartria	0	6	0	2	8
Zaburzenia smaku	0	18	0	0	18
Dysgrafia	0	0	0	1	1
Dyskineza	0	3	0	0	3
Trudność stania	0	6	0	0	6
Zapalenie mózgu	0	0	1	0	1
Nasilona reakcja wzdrygnięcia	0	1	0	0	1
Dolegliwości głowy	0	9	0	0	9
Chwianie się głowy	0	0	0	1	1
Ból głowy	273	2	3	0	278
Niedowład połowiczny	1	0	0	2	3
Nadmierna potrzeba normalnego snu	0	2	0	0	2
Niedoczulica	2	58	9	3	72
Hipokinezja	0	1	0	1	2
Incoherent (niespójność?)	0	1	0	1	2
Letarg	0	14	0	0	14

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Utrata przytomności	0	1	0	7	8
Upośledzenie pamięci	0	12	1	2	15
Upośledzenie umysłowe	0	1	0	0	1
Migrena	25	1	2	0	28
Niedowład jedno kończynowy	0	0	1	0	1
Porażenie jednej kończyny	0	0	0	3	3
Zaburzenia motoryczne	0	2	0	0	2
Zaburzenia ruchu	1	4	0	0	5
Stwardnienie rozsiane	3	0	3	0	6
Rzut w stwardnieniu rozsianym	64	0	27	0	91
Spastyczność mięśni	2	1	0	0	3
Zaburzenia układu nerwowego	0	1	0	0	1
Neuralgia	0	3	0	0	3
Objaw neurologiczny	0	1	0	0	1
Neuropatia obwodowa	1	1	0	0	2
Oczopląs	0	5	0	0	5
Zapalenie nerwu wzrokowego	1	0	0	2	3
Drętwienie	35	1	1	0	37
Porażenie	0	0	0	2	2
Omamy węchowe	0	1	0	0	1
Niska jakość snu	0	2	0	0	2
Progresywna postać stwardnienia rozsianego	1	0	0	0	1
Nadmierna aktywność psychoruchowa	0	3	0	0	3
Zjawisko podobne do napadu	0	0	0	1	1
Utrata czucia	0	1	0	0	1
Ból głowy zatokowy	1	1	0	0	2
Wolna reakcja na bodziec	0	1	0	0	1
Senność	1	40	0	0	41
Zaburzenia mowy	1	2	2	1	6
Omdlenie	0	0	0	3	3
Przygryzanie języka	0	0	0	1	1
Przemijający napad niedokrwienny	0	0	0	1	1
Drżenie	2	24	1	1	28
Neuralgia nerwu	0	0	0	2	2

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
trójdzielnego					
Porażenie nerwu VII	0	0	0	2	2

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 336.**  
**Zaburzenia psychiczne**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia psychiczne	10	84	28	12	134
Agresja	0	2	1	0	3
Atak paniki	0	3	0	0	3
Bezsensowność	0	20	0	0	20
Choroba umysłowa	0	2	1	0	3
Depresja	3	0	20	0	23
Dezorientacja	0	3	1	3	7
Dezorientacja (disorientation)	0	1	0	2	3
Frustracja	0	1	0	0	1
Halucynacje	0	0	0	1	1
Koszmary senne	0	1	0	0	1
Lęk	0	15	0	0	15
Myśli samobójcze	0	0	1	2	3
Nagle zmiany nastroju	0	2	0	0	2
Napięcie	0	1	0	0	1
Nastroj depresyjny	6	2	1	0	9
Nastroj euforyczny	1	3	0	0	4
Nerwowość	0	8	1	1	10
Niepokój	0	2	0	0	2
Pobudzenie	0	1	0	0	1
Rozpacz	0	0	0	1	1
Słowotok	0	1	0	0	1
Sny odbiegające od normy	0	3	0	0	3
Stan obniżonego zainteresowania	0	2	1	1	4
Wrzaskliwe zachowanie	0	1	0	0	1
Zaburzenia	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>komunikacji</b>					
Zaburzenia snu	0	3	0	0	3
Zaburzenia umysłowe	0	0	0	1	1
Zachowanie odbiegające od normy	0	2	0	0	2
Zagapienie	0	1	0	0	1
Zespół majaczeniowy	0	0	1	0	1
Zmiany osobowości	0	1	0	0	1
Zmieniony nastrój	0	2	0	0	2
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia psychiczne	34	131	12	8	185
Zachowanie odbiegające od normy	1	0	0	1	2
Sny odbiegające od normy	0	3	0	0	3
Zaburzenie afektywne	0	1	0	0	1
Agresja	0	2	0	0	2
Pobudzenie	0	1	0	0	1
Złość	0	3	0	0	3
Lęk	0	18	0	1	19
Apatia	0	0	1	1	2
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi	0	1	0	0	1
Bruksizm	0	1	0	0	1
Stan splątania	0	4	0	0	4
Śnienie na jawie	0	1	0	0	1
Stan obniżonego zainteresowania	0	3	0	0	3
Nastrój depresyjny	6	6	0	0	12
Depresja	23	0	10	0	33
Zaburzenie poczucia znajomości otoczenia	0	2	0	1	3
Zaburzenia jedzenia	0	2	0	0	2
Zaburzenia emocjonalne	0	3	0	0	3
Strach	0	1	0	0	1
Rozpacz	0	2	0	0	2
Halucynacje słuchowe	0	2	0	0	2
Halucynacje wzrokowe	0	0	0	1	1
Bezsensowność	0	25	1	0	26
Spadek libido	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Podwyższone libido	0	1	0	0	1
Słowotok	0	1	0	0	1
Zaburzenia psychiczne	1	0	0	0	1
Middle insomnia	0	4	0	0	4
Zmiany nastroju	0	5	0	0	5
Nagłe zmiany nastroju	1	2	0	1	4
Nerwowość	0	7	0	0	7
Koszmary nocne	0	4	0	0	4
Napad paniki	0	3	0	1	4
Wrzaskliwe zachowanie	0	1	0	0	1
Zaburzenia snu	0	9	0	0	9
Unikanie kontaktów społecznych	1	0	0	0	1
Napięcie	0	11	0	0	11
Myśli samobójcze	0	0	0	1	1
Naprężenie	1	0	0	0	1
Myślenie odbiegające od normy	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 337.**  
**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0	33	1	3	37
Ból nerki	0	0	0	1	1
Częstomocz	0	5	0	0	5
Dyskomfort pęcherza moczowego	0	2	0	0	2
Dysuria	0	3	0	0	3
Nieprawidłowy mocz	0	1	0	0	1
Nieprawidłowy zapach moczu	0	3	0	0	3
Nietrzymanie moczu	0	2	0	0	2
Obniżona częstotliwość oddawania moczu	0	1	0	0	1
Pilna potrzeba oddawania moczu	0	2	0	0	2



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Podrażnienie pęcherza moczowego	0	1	0	0	1
Przebarwienie moczu	0	5	1	1	7
Rozszerzenie pęcherza moczowego	0	1	0	0	1
Skurcz cewki moczowej	0	1	0	0	1
Wahanie parametrów moczu	0	1	0	0	1
Wielomocz	0	2	0	0	2
Zaburzenia funkcjonowania nerek	0	2	0	0	2
Zaburzenia pęcherza moczowego	0	0	0	1	1
Zastój moczu	0	1	0	0	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4	37	1	8	50
Bezmocz	0	0	0	1	1
Zaburzenia pęcherza	0	1	0	0	1
Przebarwienie moczu	0	3	0	0	3
Trudności w oddawaniu moczu	3	6	0	0	9
Nietrzymanie moczu	0	2	0	0	2
Nagłe parcie na mocz	0	1	0	0	1
Kamica nerkowa	0	1	0	1	2
Pęcherz neurogeny	0	0	0	1	1
Skąpomocz	0	1	0	0	1
Częstomocz	1	7	0	0	8
Wielomocz	0	1	0	0	1
Torbiel na nerce	0	0	0	1	1
Zaburzenia nerki	0	0	0	1	1
Ostra niewydolność nerek	0	0	0	2	2
Zaburzenia czynności nerek	0	0	0	1	1
Wyciek z cewki moczowej	0	1	0	0	1
Nietrzymanie moczu	0	4	1	0	5
Zatrzymanie moczu	0	3	0	0	3
Nieprawidłowy mocz	0	1	0	0	1
Nieprawidłowy zapach moczu	0	5	0	0	5

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 338.**  
**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1	18	0	6	25
Ból piersi	0	2	0	0	2
Bolesne menstruacje	0	1	0	0	1
Brak menstruacji	0	2	0	0	2
Dysfunkcje seksualne	0	0	0	1	1
Krwotok miesięczkowy	0	2	0	0	2
Krwotok z pochwy	0	0	0	1	1
Nadmierne częste menstruacje	0	2	0	0	2
Nieregularne menstruacje	0	3	0	0	3
Opóźniona menstruacja	0	2	0	0	2
Opuchlizna piersi	0	1	0	0	1
Tkliwość piersi	0	1	0	0	1
Torbiel piersi	0	0	0	2	2
Upławy	1	1	0	0	2
Zaburzenia prostaty	0	1	0	0	1
Zapalenie prostaty	0	0	0	1	1
Zgrubienie w piersi	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	26	0	2	28
Brak menstruacji	0	1	0	0	1
Zgrubienie w piersi	0	1	0	0	1
Ból piersi	0	1	0	0	1
Zaburzenia erekcji	0	3	0	0	3
Wyciek z narządów płciowych	0	1	0	0	1
Objawy menopauzy	0	1	0	0	1
Krwotok miesięczkowy	0	2	0	0	2
Zaburzenia menstruacji	0	3	0	1	4
Opóźniona menstruacja	0	2	0	0	2
Krwawienie maciczne	0	2	0	0	2
Skąpe miesiączkowanie	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Ból miednicy	0	1	0	1	2
Nadmierne częste menstruacje	0	1	0	0	1
Zaburzenia czynności seksualnych	0	1	0	0	1
Krwotok z pochwy	0	1	0	0	1
Zapach z pochwy	0	1	0	0	1
Zaburzenia sromu	0	1	0	0	1
Świąd pochwy i sromu	0	2	0	0	2

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 339.**  
**Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	102	77	20	7	206
Astma	0	0	0	1	1
Ból jamy ustnej i gardła	3	22	1	0	26
Duszność	46	0	8	2	56
Dysfonia	0	4	0	0	4
Dyskomfort nosa	0	1	0	0	1
Hiperwentylacja	0	1	0	0	1
Kaszel	47	6	6	1	60
Kaszel efektywny	1	2	2	1	6
Kichanie	1	3	0	0	4
Krwawienie z nosa	0	2	0	0	2
Obrzęk gardła	0	0	0	1	1
Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej i gardła	0	1	0	0	1
Podrażnienie gardła	0	4	0	0	4
Przekrwienie płuc	0	1	1	1	3
Przekrwienie śluzówki nosa	1	4	1	0	6
Przekrwienie układu oddechowego	0	2	0	0	2
Suchość gardła	0	3	0	0	3
Świszczący oddech	0	3	0	0	3
Ucisk w gardle	0	1	0	0	1
Wodnisty wyciek z nosa	2	10	1	0	13
Zaburzenia zatok	0	1	0	0	1
Zachłyśnięcie	0	1	0	0	1
Zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych	0	1	0	0	1
Ziewanie	0	1	0	0	1
Zwiększona ilość wydzieliny w górnych drogach oddechowych	1	3	0	0	4

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	205	119	10	11	345
Ostra niewydolność oddechowa	0	0	0	1	1
Zamartwica	0	0	0	1	1
Astma	0	0	0	2	2
Zaburzenia oskrzeli	0	1	0	0	1
Zachłyśnięcie	0	5	0	0	5
Kaszel	93	0	2	1	96
Dysfonia	3	2	0	0	5
Duszność	78	0	7	2	87
Duszność w stanie spoczynku	1	0	0	0	1
Duszność wysiłkowa	1	0	0	0	1
Krwawienie z nosa	0	6	0	0	6
Krwioplucie	0	0	0	1	1
Hiperwentylacja	0	1	0	0	1
Niedostateczna wentylacja	0	1	0	0	1
Zwiększona ilość wydzieliny w górnych drogach oddechowych	1	4	1	0	6
Przekrwienie śluzówki nosa	4	11	0	0	15
Suchość śluzówki nosa	0	2	0	0	2
Polipy w jamie nosowej	0	1	0	0	1
Zaburzenia obturacyjne dróg oddechowych	0	0	0	1	1
Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej i gardła	0	2	0	0	2
Dolegliwości jamy ustnej i gardła	0	1	0	0	1
Ból jamy ustnej i gardła	6	42	0	0	48
Rumień w gardle	0	1	0	0	1
Kaszel efektywny	6	1	0	0	7
Przekrwienie płuc	0	1	0	0	1
Obrzęk płuc	0	0	0	1	1
Zaburzenia oddychania	0	2	0	0	2
Przekrwienie dróg oddechowych	1	0	0	0	1
Wodnisty wyciek z nosa	7	16	0	0	23

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Przekrwienie zatok	1	1	0	0	2
Zaburzenia zatok	0	6	0	0	6
Kichanie	3	2	0	0	5
Chrapanie	0	1	0	0	1
Odbarwiona płwocina	0	1	0	0	1
Uczucie duszenia się	0	0	0	1	1
Podrażnienie gardła	0	7	0	0	7
Świszczący oddech	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 340.**  
**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	44	90	7	8	149
Ciepłota skóry	0	1	0	0	1
Egzema	2	0	0	1	3
Łupież	0	1	0	0	1
Łysienie	24	0	0	0	24
Nadmierne pocenie	0	10	0	0	10
Nadmierne rogowacenie skóry	0	1	0	0	1
Niedoczulica twarzy	0	4	0	0	4
Nocne poty	0	3	1	0	4
Odbarwienie skóry	0	5	0	0	5
Opuchlizna twarzy	0	2	0	0	2
Osutka	0	17	3	1	21
Osutka plamista	0	2	0	0	2
Osutka plamkowo0grudkowa	0	1	0	0	1
Osutka rumieniowata	1	1	0	0	2
Osutka swędząca	0	2	0	0	2
Osutka uogólniona	0	2	0	0	2
Pęcherz	0	1	0	0	1
Pięgi	0	2	0	0	2
Podrażnienie skóry	0	0	0	1	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Pokrzywka	0	2	1	0	3
Reakcja nadwrażliwości na światło	0	6	0	0	6
Reakcja skórna	0	1	0	0	1
Rumień	0	7	1	1	9
Strup	0	0	0	2	2
Suchość skóry	0	1	0	0	1
Świąd	14	1	1	0	16
Świąd uogólniony	3	0	0	0	3
Trądzik	0	5	0	0	5
Wrażenie pieczenia skóry	0	1	0	1	2
Wrzód na skórze	0	1	0	0	1
Zaburzenia paznokci	0	2	0	0	2
Zaburzenia pigmentacji	0	1	0	0	1
Zaburzenia skóry	0	2	0	0	2
Zgrubienie na skórze	0	1	0	0	1
Zimne poty	0	2	0	0	2
Złuszczenie naskórka	0	1	0	0	1
Zmiana koloru włosów	0	1	0	0	1
Zmiany chorobowe na skórze	0	0	0	1	1
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	73	140	2	5	220
Trądzik	0	8	0	0	8
Łysienie	54	0	0	0	54
Pęcherz	0	2	0	0	2
Zimne poty	0	4	0	0	4
Odleżyna	0	0	0	1	1
Torbiel na skórze	0	1	0	0	1
Wysypka trądzikopodobna	0	1	0	0	1
Suchość skóry	0	1	0	0	1
Egzema	2	1	0	0	3
Rumień	0	9	0	0	9
Wysypka złuszcząca	0	1	0	0	1
Uogólniony rumień	0	2	0	0	2
Krwotok podskórny	0	1	0	0	1
Zmiany koloru włosów	0	1	0	0	1

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
Nieprawidłowa struktura włosa	0	2	0	0	2
Nadmierne pocenie	0	7	0	1	8
Paznokieć wrastający	0	2	0	0	2
Nieprawidłowy wzrost paznokci	0	1	0	0	1
Nocne poty	0	4	0	0	4
Łamliwość paznokci	0	2	0	0	2
Złuszczenie płytki paznokciowej	0	1	0	0	1
Ból skóry	0	1	0	0	1
Wybroczyny	0	0	0	1	1
Reakcja nadwrażliwości na światło	0	6	0	0	6
Zaburzenia pigmentacji	0	2	0	1	3
Świąd	16	8	1	0	25
Świąd uogólniony	1	0	0	0	1
Osutka	0	27	0	0	27
Osutka rumieniowata	0	2	0	0	2
Osutka uogólniona	0	3	0	0	3
Osutka plamista	0	3	0	0	3
Osutka plamkowo-grudkowa	0	1	0	0	1
Osutka swędząca	0	3	0	0	3
Łojotok	0	1	0	0	1
Depigmentacja skóry	0	2	0	0	2
Odbarwienie skóry	0	8	0	0	8
Zaburzenia skóry	0	2	0	0	2
Złuszczenie naskórka	0	2	0	1	3
Kruchość skóry	0	1	0	0	1
Podrażnienie skóry	0	1	0	0	1
Zmiany skórne	0	1	1	0	2
Opuchlizna skóry	0	1	0	0	1
Opuchlizna twarzy	0	7	0	0	7
Pokrzywka	0	7	0	0	7

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 341.**  
**Uwarunkowania społeczne**



Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Uwarunkowania społeczne	0	0	0	1	1
Unieruchomienie	0	0	0	1	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 342.**  
**Zaburzenia naczyń**

Działanie niepożądane	Inne niż ciężkie, wcześniej znane	Inne niż ciężkie, wcześniej nie znane	Ciężkie, wcześniej znane	Ciężkie, wcześniej nie znane	Suma
<b>od 01-03-2011 do 31-08-2011</b>					
Zaburzenia naczyń	3	26	1	6	36
Nadciśnienie	2	0	1	0	3
Niedociśnienie	0	3	0	2	5
Niedokrwienie kończyn	0	1	0	0	1
Obrzęk limfatyczny	0	0	0	1	1
Uderzenie gorąca	1	7	0	0	8
Zaczerwienienie	0	13	0	0	13
Zakrzepica	0	0	0	2	2
Zmienne ciśnienie krwi	0	2	0	1	3
<b>od 01-09-2011 do 29-02-2012</b>					
Zaburzenia naczyń	10	37	3	2	52
Tętniak	0	0	0	1	1
Wahania ciśnienia krwi	0	5	0	0	5
Zespół niebieskich palców	0	1	0	0	1
Zaczerwienienie	0	3	0	0	3
Uderzenia gorąca	0	14	0	0	14
Nadciśnienie	9	0	3	0	12
Niedociśnienie	0	6	0	1	7
Bładość	0	1	0	0	1
Niedokrwienie kończyn	1	6	0	0	7
Zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych	0	1	0	0	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

---

### **8.1.26. Podsumowanie bezpieczeństwa na podstawie dokumentu PSUR**

Łącznie w okresie 01-03-2011 do 31-08-2011 stwierdzono 8 937 działań niepożądanych, a w okresie 01-09-2011 do 29-02-2012 12184 działań niepożądanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zdarzenia z grup:

- zaburzenia układu nerwowego;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania;
- badania diagnostyczne;
- zaburzenia żołądka i jelit;
- zaburzenia oka;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;
- zakażenie i zarażenia pasożytnicze;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej;
- zaburzenia psychiczne;
- zaburzenia serca;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach;
- zaburzenia naczyń.

Podsumowanie działań niepożądanych znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 343.**  
**Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie dokumentu PSUR**

Działanie niepożądane wg MedDra	Ciężkie				Ciężkie, spodziewane				Inne niż ciężkie				suma
	Wcześniej nie znane		Znane		Wcześniej nie znane		Znane		Wcześniej nie znane		Znane		
	HCP	n-HCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	7	0	30	0	1	0	1	0	5	5	14	3	66
Zaburzenia serca	42	3	89	7	3	0	17	0	33	11	13	4	222
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Zaburzenia ucha i błędnika	5	1	1	0	0	0	1	0	20	25	0	0	53
Zaburzenia endokrynologiczne	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3
Zaburzenia oka	88	22	145	18	0	0	7	0	133	101	65	77	656
Zaburzenia żołądka i jelit	70	22	31	4	1	0	5	0	308	317	63	86	907
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	111	36	108	32	4	0	12	0	443	575	129	131	1581
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	6	4	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	14
Zaburzenia układu immunologicznego	5	1	0	1	0	0	0	0	8	6	1	0	22
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze	46	28	158	50	9	0	7	0	30	31	54	39	452
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	18	32	8	1	0	0	0	0	51	56	30	17	213
Badania diagnostyczne	77	19	237	55	0	0	10	0	153	76	190	108	925

Działanie niepożądane wg MedDra	Ciężkie				Ciężkie, spodziewane				Inne niż ciężkie				suma
	Wcześniej nie znane		Znane		Wcześniej nie znane		Znane		Wcześniej nie znane		Znane		
	HCP	n-HCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	13	3	3	1	0	0	1	0	28	39	0	0	88
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	32	12	44	11	1	0	5	0	170	162	66	84	587
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	11	5	0	0	19	0	0	0	1	0	0	0	36
Zaburzenia układu nerwowego	147	47	276	70	12	0	25	1	216	206	359	384	1743
Ciąża, połóg i stan okołoporodowy	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
Zaburzenia psychiczne	22	12	38	28	5	0	3	0	92	84	7	10	301
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	20	3	5	1	1	0	0	0	25	33	1	0	89
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6	5	2	0	0	1	0	0	21	18	1	1	55
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	36	7	54	20	1	0	2	0	32	77	101	102	432
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	27	8	36	7	8	0	1	0	95	90	56	44	372
Uwarunkowania społeczne	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
Zaburzenia naczyniowe	21	6	13	1	2	0	2	0	29	26	10	3	113

Działanie niepożądane wg MedDra	Ciężkie				Ciężkie, spodziewane				Inne niż ciężkie				suma
	Wcześniej nie znane		Znane		Wcześniej nie znane		Znane		Wcześniej nie znane		Znane		
	HCP	n-HCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	
suma	814	279	1278	307	68	1	100	1	1895	1939	1161	1094	8937

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

**Tabela 344.**

**Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie dokumentu PSUR (od 01-09-2011 do 29-02-2012)**

Działanie niepożądane wg MedDra	Ciężkie				Ciężkie, spodziewane				Inne niż ciężkie				suma
	Wcześniej nie znane		Znane		Wcześniej nie znane		Znane		Wcześniej nie znane		Znane		
	HCP	n0HCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	17	2	24	2	2	0	14	0	19	14	62	3	159
Zaburzenia serca	74	10	91	6	5	0	27	0	71	43	45	10	382
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Zaburzenia ucha i błędnika	5	3	3	1	2	0	0	0	29	22	2	0	67
Zaburzenia endokrynologiczne	1	2	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	6
Zaburzenia oka	60	18	144	18	1	0	15	0	150	164	113	122	805
Zaburzenia żołądka i jelit	73	18	21	2	6	0	13	0	321	376	74	103	1007
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	117	25	84	14	11	0	19	0	526	698	176	188	1858

Działanie niepożądane wg MedDra	Ciężkie				Ciężkie, spodziewane				Inne niż ciężkie				suma
	Wcześniej nie znane		Znane		Wcześniej nie znane		Znane		Wcześniej nie znane		Znane		
	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5	9	1	0	1	0	2	0	3	8	0	1	30
Zaburzenia układu immunologicznego	4	0	0	1	0	0	0	0	10	12	0	7	34
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze	13	3	151	64	6	0	25	0	25	32	230	225	774
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	26	18	5	0	3	0	1	0	80	62	38	39	272
Badania diagnostyczne	54	15	201	43	5	0	44	0	274	126	529	282	1573
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	11	3	0	0	1	0	2	0	46	33	1	1	98
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	43	8	31	4	8	0	5	0	189	216	76	134	714
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	29	6	0	0	22	0	2	0	1	1	0	0	61
Zaburzenia układu nerwowego	235	71	250	60	12	39	260	292	499	591	2309		
Ciąża, połóg i stan okołoporodowy	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
Zaburzenia psychiczne	74	8	28	12	1	0	6	0	142	131	30	34	466
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	16	8	8	1	2	0	1	0	35	37	9	4	121

Działanie niepożądane wg MedDra	Ciężkie				Ciężkie, spodziewane				Inne niż ciężkie				suma
	Wcześniej nie znane		Znane		Wcześniej nie znane		Znane		Wcześniej nie znane		Znane		
	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	HCP	nHCP	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	13	2	2	0	2	0	1	0	30	26	0	0	76
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	75	11	57	10	1	0	9	0	75	119	139	205	701
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	36	5	25	2	5	0	5	0	144	140	69	73	504
Uwarunkowania społeczne	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
Procedury medyczne i chirurgiczne	0	0	0	0	1	0	5	0	0	0	0	0	6
Zaburzenia naczyniowe	24	2	15	3	2	0	6	0	36	37	20	10	155
<b>suma</b>	1008	247	1141	243	100	0	241	0	2470	2590	2112	2032	12184

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu PSUR

### **8.1.27. Nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa fingolimodu na podstawie komunikatów EMA, FDA i URPL**

20.01.2012 r. Europejska Agencja Medyczna (EMA) opublikowała komunikat dotyczący rozpoczęcia procedury dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania fingolimodu [14]. Postępowanie to ma związek z przypadkiem nagłej śmierci pacjentki w ciągu pierwszych 24 godzin od momentu zażycia pierwszej dawki leku. Był to pierwszy tego typu przypadek wśród ponad 30 000 pacjentów, którzy do tej pory otrzymali ten lek. EMA wzięła pod uwagę również 10 innych przypadków śmierci pacjentów leczonych fingolimodem, u których nie można wykluczyć serc pochodnej przyczyny zgonu. W związku z powyższym EMA sformułowała dodatkowe wymagania dotyczące monitorowania pacjentów i zobowiązała firmę Novartis do przekazania ich lekarzom leczącym stwardnienie rozsiane.

Organizacje FDA i URPL również wydały podobne komunikaty dotyczące wyżej wymienionego przypadku zgonu, który wystąpił w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu pierwszej dawki leku [69, 72]. Opinię na temat tych zdarzeń wydało także czasopismo *Prescrire* [15].

Dnia 19.04.2012 r. procedury dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostały zakończone. Komitet ds. produktów medycznych stosowanych u ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) utrzymał koncepcję przewagi korzyści nad ryzykiem stosowania fingolimodu, jednak zalecił zmiany w zakresie informacji dla lekarza i pacjenta.

W oparciu o przedstawione 15 przypadków nagłej lub niewyjaśnionej śmierci oraz dane z badań postmarketingowych i badań klinicznych stwierdzono że większość zgonów i problemów sercowo naczyniowych wystąpiło u osób z grupy podwyższonego ryzyka. Były to osoby przyjmujące inne leki oraz takie u których incydenty sercowo-naczyniowe miały miejsce już wcześniej. W związku z tym zalecono zmiany dotyczące wzmocnienia ostrzeżeń i zapewnienia ścisłego monitoringu chorego po podaniu mu pierwszej dawki leku. Chorych zachęca się do zgłaszania wszelkich niepojących objawów (jak zawroty głowy, ból w klatce piersiowej lub nudności) w jak najkrótszym czasie od ich zauważenia. A lekarzy



obliguje się skrzętnego sprawdzenia stanu chorego przed włączeniem terapii fingolimodem (m.in. ciśnienie krwi, rytm serca, EKG). Terapia ta jest bowiem nierekomendowana u: chorych z incydentami sercowo-naczyniowymi lub naczyniowo-mózgowymi w historii (w razie uznania terapii fingolimodem za nieodzowne, wymagana jest konsultacja z kardiologiem i co najmniej 2-dniowy monitoring po podaniu pierwszej dawki); chorych przyjmujących leki wyrównujące lub obniżające ciśnienie krwi. W ostatnim przypadku w razie konieczności włączenia leczenia fingolimodem konieczna jest także konsultacja kardiologiczna. Po podaniu pierwszej dawki zalecane jest by przez 6 godzin monitorować pracę serca chorego ciągłym badaniem EKG, w odstępach godzinnych kontrolować ciśnienie krwi. Lekarz jest zobowiązany przedłużyć okres monitoringu jeżeli zauważy znaczne obniżenie tętna, lub wystąpi jakikolwiek, klinicznie istotny problem ze strony serca [68]. Konieczność dokonania wymienionych zmian w drukach informacyjnych zostały potwierdzone w raporcie z 18.06.2012 r dotyczącym bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego [63, 65]. W związku z zauważonym wpływem fingolimodu na nadciśnienie CHMP wnioskuje by produkt medyczny nie był stosowany u chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem do czasu osiągnięcia kontroli nad schorzeniem [67].

## 8.2. Natalizumab

Ocena bezpieczeństwa stosowania natalizumabu została przeprowadzona na podstawie wyników badania odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego, z którymi z uwagi na brak homogeniczności nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego fingolimodu z natalizumabem oraz na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Tysabri®).

W badaniu *AFFIRM 2006* porównano częstość występowania działań niepożądanych w grupie natalizumabu względem placebo. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników tego badania.

Co do większości poddanych analizie punktów końcowych nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami. Przewagę placebo stwierdzono

w przypadku reakcji alergicznych, natomiast przewagę natalizumabu wykazano w odniesieniu do wystąpienia rzutu SM.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 345.**

**Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; NAT vs placebo na podstawie badania *AFFIRM 2006***

Badanie	Natalizumab		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Działania niepożądane ogółem</b>							
Działania niepożądane ogółem	596 (95,1)	627	300 (96,2)	312	0,77 (0,39; 1,52)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Infekcje</b>							
Infekcja dolnych dróg oddechowych	107 (17,1)	627	50 (16,0)	312	1,08 (0,75; 1,56)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Zapalenie migdałków	44 (7,0)	627	16 (5,1)	312	1,40 (0,77; 2,52)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Infekcja układu moczowego	125 (19,9)	627	53 (17,0)	312	1,22 (0,85; 1,73)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>							
Ból głowy	238 (38,0)	627	103 (33,0)	312	1,24 (0,93; 1,65)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Drżenia	19 (3,0)	627	9 (2,9)	312	1,05 (0,47; 2,35)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Zawroty głowy	38 (6,1)	627	16 (5,1)	312	1,19 (0,65; 2,18)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Zesztywnienia	19 (3,0)	627	3 (1,0)	312	3,22 (0,95; 10,96)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Omdlenie	19 (3,0)	627	9 (2,9)	312	1,05 (0,47; 2,35)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Zaburzenia ogólnoustrojowe i dermatologiczne</b>							
Zmęczenie	169 (27,0)	627	66 (21,2)	312	1,38 (0,99; 1,90)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wysypka	69 (11,0)	627	28 (9,0)	312	1,25 (0,79; 1,99)	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Badanie	Natalizumab		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
Zapalenie skóry	44 (7,0)	627	12 (3,8)	312	1,89 (0,98; 3,63)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Świąd skóry	25 (4,0)	627	6 (1,9)	312	2,12 (0,86; 5,22)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Reakcja alergiczna	56 (8,9)	627	12 (3,8)	312	2,4 (1,29; 4,64)	0,05 (0,02; 0,08)	20 (13; 50)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>							
Zapalenie żołądka i jelit	69 (11,0)	627	28 (9,0)	312	1,25 (0,79; 1,99)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dyskomfort w jamie brzusznej	69 (11,0)	627	31 (9,9)	312	1,12 (0,72; 1,75)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</b>							
Ból stawów	119 (19,0)	627	44 (14,1)	312	1,43 (0,98; 2,08)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Zaburzenia układu moczowo-płciowego</b>							
Nieregularne lub bolesne miesiączkowanie	31 (6,9)	449	8 (3,8)	211	1,88 (0,85; 4,17)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Brak miesiączki	9 (2,0)	449	2 (0,9)	211	2,14 (0,46; 9,98)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Zapalenie pochwy	45 (10,0)	449	13 (6,2)	211	1,70 (0,89; 3,22)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Nagłące lub częste parcia na mocz	56 (8,9)	627	22 (7,1)	312	1,29 (0,77; 2,16)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Zaburzenia układu oddechowego i sercowo-naczyniowego</b>							
Dyskomfort w klatce piersiowej	31 (6,9)	627	9 (2,9)	312	1,75 (0,82; 3,73)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Miejscowe krwawienia	19 (3,0)	627	6 (1,9)	312	1,59 (0,63; 4,03)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>							
Depresja	119 (19,0)	627	50 (16,0)	312	1,23 (0,85; 1,76)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych</b>							

Badanie	Natalizumab		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
Nieprawidłowe funkcje wątroby	31 (4,9)	627	12 (3,8)	312	1,30 (0,66; 2,57)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Poważne działania niepożądane</b>							
Poważne działania niepożądane ogółem	119 (19,0)	627	75 (24,0)	312	0,74 (0,53; 1,03)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Poważne infekcje	20 (3,2)	627	8 (2,6)	312	1,25 (0,55; 2,88)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Nowotwory	5 (0,8)	627	1 (0,3)	312	2,50 (0,29; 21,49)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wystąpienie rzutu SM	38 (6,1)	627	41 (13,1)	312	0,43 (0,27; 0,68)	-0,07 (-0,11; -0,03)	15 (10; 34)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania AFFIRM 2006

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tysabri<sup>®</sup> wynika natomiast, że stosowanie natalizumabu wiąże się z podwyższonym ryzykiem występowania infekcji, w tym rzadkiej infekcji mózgu - postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (*ang. progressive multifocal leukoencephalopathy; PML*), której objawy mogą być zbliżone do rzutu choroby, jednak zawsze prowadzą do ciężkiego kalectwa lub do zgonu. Ryzyko wystąpienia PML wzrasta wraz z długością czasu przyjmowania natalizumabu, szczególnie u chorych leczonych powyżej 24 miesięcy.

W badaniach klinicznych najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią natalizumabem są:

- zakażenia układu moczowego;
- zapalenie nosogardzieli;
- wysypka z towarzyszącym świądem;
- ból i zawroty głowy;
- wymioty i nudności;
- artralgia;
- drżenia;
- gorączka oraz zmęczenie [9].

### **8.2.1. Ostrzeżenie FDA dotyczące bezpieczeństwa („blackbox”)**

Natalizumab zwiększa ryzyko zachorowania na postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML, ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*). Ta oportunistyczna infekcja wirusowa mózgu zwykle prowadzi do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. Jako że przypadki PML występowały wśród osób, które poza natalizumabem przyjmowały w ostatnim czasie (lub jednocześnie z natalizumabem) leki immunomodulujące lub immunosupresyjne, trudno przewidzieć czy zastosowanie natalizumabu w monoterapii będzie również zwiększało ryzyko zachorowania na PML.

Jednakże ze względu na zwiększone ryzyko zachorowania na PML natalizumab jest dostępny jedynie w ramach programu ograniczonej dystrybucji nazwanego TOUCH. W ramach tego programu jedynie zarejestrowane ośrodki mogą przepisywać, wydawać i podawać lek chorym. W ramach programu TOUCH natalizumab jest podawany jedynie chorym, po spełnieniu wszystkich wyszczególnionych w nim kryteriów.

Personel medyczny powinien monitorować stan zdrowia osób leczonych przy użyciu natalizumabu, w celu zanotowania każdego symptomu, który może sugerować rozwój postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej. W przypadku rozpoznania jakiegokolwiek symptomu, wskazującego na rozwój PML należy natychmiast zaprzestać podawania natalizumabu. W celu postawienia diagnozy przeprowadza się ocenę obrazów MRI mózgu oraz analizę płynu mózgowo-rdzeniowego (celem stwierdzenia obecności DNA wirusa wywołującego PML).

### **8.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa natalizumabu na podstawie komunikatu EMA**

W związku z tym, że natalizumab zwiększa ryzyko zachorowania na postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML, ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*) komitet CHMP 21.01.2010 r. przedstawił warunki bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego Tysabri®. Dotyczą one przede wszystkim uaktualnienia druków informacyjnych oraz konieczności wprowadzenia formularzy, których podpisanie przez chorego będzie warunkowało

możliwość dalszej terapii natalizumabem (tzw. formularze wdrożenia i kontynuacji leczenia) [66, 64].

### 8.3. Octan glatirameru

Ocena bezpieczeństwa stosowania octanu glatirameru została przeprowadzona na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (*Bornstein 1987* i *Johnson 1995*), z którymi z uwagi na brak homogeniczności nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego fingolimodu z octanem glatirameru oraz na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Copaxone®).

W poniższych tabelach przedstawiono analizę wyników dotyczących bezpieczeństwa octanu glatirameru względem placebo.

Na podstawie badania *Bornstein 1987* wykazano przewagę placebo w odniesieniu do bólu, swędzenia oraz obrzęku w miejscu podania leku. W zakresie pozostałych działań niepożądanych nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe zestawienia danych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 346.**

**Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; GA vs placebo na podstawie badania *Bornstein 1987***

Badanie	Octan glatirameru		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NN H (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Reakcje w miejscu podania</b>							
Ból w miejscu podania	23 (92,0)	25	8 (34,8)	23	21,56 (4,02; 115,75)	0,57 (0,35; 0,79)	2 (2; 3)
Swędzenie w miejscu podania	16 (64,0)	25	5 (21,7)	23	6,40 (1,77; 23,11)	0,42 (0,17; 0,68)	3 (2; 6)
Obrzęk w miejscu podania	22 (88,0)	25	4 (17,4)	23	34,83 (6,91; 175,65)	0,71 (0,51; 0,91)	2 (2; 2)

Badanie	Octan glatirameru		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaczerwienie w miejscu podania	19 (76,0)	25	11 (47,8)	23	3,45 (1,01; 11,81)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Inne reakcje w miejscu podania	9 (36,0)	25	8 (34,8)	23	1,05 (0,32; 3,45)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>							
Ból głowy	8 (32,0)	25	9 (39,1)	23	0,73 (0,22; 2,40)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Zawroty głowy	10 (40,0)	25	7 (30,4)	23	1,52 (0,46; 5,04)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Skurcze	3 (12,0)	25	2 (8,7)	23	1,43 (0,22; 9,44)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Omdlenia	5 (20,0)	25	3 (13,0)	23	1,67 (0,35; 7,93)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Zaburzenia ogólnoustrojowe i dermatologiczne</b>							
Potliwość	7 (28,0)	25	6 (26,1)	23	1,10 (0,31; 3,95)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wysypka	6 (24,0)	25	4 (17,4)	23	1,50 (0,36; 6,18)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Senność	5 (20,0)	25	6 (26,1)	23	0,71 (0,18; 2,74)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Utrata apetytu	5 (20,0)	25	3 (13,0)	23	1,67 (0,35; 7,93)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>							
Nudności	6 (24,0)	25	4 (17,4)	23	1,50 (0,36; 6,18)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wymioty	1 (4,0)	25	1 (4,3)	23	0,92 (0,05; 15,56)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Zaparcia	10 (40,0)	25	7 (30,4)	23	1,52 (0,46; 5,04)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dyskomfort żołądkowo-jelitowy	3 (12,0)	25	5 (21,7)	23	0,49 (0,10; 2,34)	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Badanie	Octan glatirameru		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</b>							
Ból stawów	10 (40,0)	25	9 (39,1)	23	1,04 (0,33; 3,30)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Zaburzenia układu oddechowego i sercowo-naczyniowego</b>							
Kołatanie serca	6 (24,0)	25	3 (13,0)	23	2,11 (0,46; 9,64)	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania *Bornstein 1987*

Na podstawie wyników badania *Johnson 1995* wykazano, że istotnie statystycznie częściej w stosunku do placebo występowały wszystkie działania niepożądane związane z reakcją w miejscu podania leku oraz bólu w klatce piersiowej i kołatania serca.

**Tabela 347.**

**Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; GA vs placebo na podstawie badania *Johnson 1995***

Badanie	Octan glatirameru		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
<b>Reakcje w miejscu podania</b>							
Ból w miejscu podania	80 (64,0)	125	46 (36,5)	126	3,09 (1,85; 5,17)	0,27 (0,16; 0,39)	4 (3; 7)
Rumień w miejscu podania	71 (56,8)	125	16 (12,7)	126	9,04 (4,80; 17,02)	0,44 (0,34; 0,55)	3 (2; 3)
Świąd w miejscu podania	48 (38,4)	125	5 (4,0)	126	15,09 (5,75; 39,57)	0,34 (0,25; 0,44)	3 (3; 4)
Stan zapalny w miejscu podania	34 (27,2)	125	8 (6,3)	126	5,51 (2,43; 12,48)	0,21 (0,12; 0,30)	5 (4; 9)
Zgrubienie w miejscu podania	33 (26,4)	125	10 (7,9)	126	4,16 (1,95; 8,88)	0,18 (0,09; 0,28)	6 (4; 12)



Badanie	Octan glatirameru		Placebo		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N			
Wybroczyny/zasinienia w miejscu podania	27 (21,6)	125	45 (35,7)	126	0,50 (0,28; 0,87)	-0,14 (-0,25; -0,03)	8 (4; 34)
Stwardnienie w miejscu podania	24 (19,2)	125	1 (0,8)	126	29,70 (3,95; 223,35)	0,18 (0,11; 0,25)	6 (4; 10)
Co najmniej 1 działanie niepożądane w miejscu podania	113 (90,4)	125	71 (56,3)	126	7,29 (3,65; 14,56)	0,34 (0,24; 0,44)	3 (3; 5)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>							
Niepokój	2 (1,6)	125	2 (1,6)	126	1,01 (0,14; 7,27)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Zaburzenia układu oddechowego i sercowo-naczyniowego</b>							
Duszność	16 (12,8)	125	2 (1,6)	126	9,10 (2,05; 40,48)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumienienie; zaczerwienienie bez bólu w klatce piersiowej	6 (4,8)	125	2 (1,6)	126	3,13 (0,62; 15,80)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Ból w klatce piersiowej bez rumienienia/zaczerwienienia	6 (4,8)	125	2 (1,6)	126	3,13 (0,62; 15,80)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Ból w klatce piersiowej z rumieniem/zaczerwienieniem	7 (5,6)	125	0 (0,0)	126	7,83 (1,75; 35,06)	0,06 (0,01; 0,10)	17 (10; 100)
Kołatanie serca	6 (4,8)	125	0 (0,0)	126	7,76 (1,54; 39,08)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (12; 100)

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania Johnson 1995

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Copaxone® wskazuje się, że we wszystkich badaniach klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi przez większość pacjentów były reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia leku (dwukrotnie wyższa względem placebo). Do reakcji tych należą: rumień, ból, stwardnienie tkanek, świąd, obrzęk, stan zapalny i nadwrażliwość. Bezpośrednio po wstrzyknięciu opisano reakcję związaną z wystąpieniem co najmniej jednego z wymienionych objawów: rozszerzenie naczyń, ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub częstoskurcz. Wystąpienie co najmniej jednego z wymienionych objawów zgłaszana była również dwukrotnie częściej niż w grupie placebo [10].

## 8.4. Interferony beta

Charakterystyka profilu bezpieczeństwa interferonów beta została opracowana na podstawie danych uzyskanych z dokumentów EMA.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie działań niepożądanych charakterystycznych dla poszczególnych produktów leczniczych.

**Tabela 348.**  
**Charakterystyka profilu bezpieczeństwa na podstawie danych EMA**

Produkt	Działania niepożądane
<b>Interferony beta-1a</b>	
<b>Rebif®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy grypopodobne;</li> <li>• neutropenia;</li> <li>• limfopenia;</li> <li>• leukopenia;</li> <li>• małopłytkowość;</li> <li>• niedokrwistość;</li> <li>• bóle głowy;</li> <li>• stan zapalny i inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia;</li> <li>• podwyższony poziom transaminaz (enzymów wątrobowych)</li> </ul>
<b>Avonex®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bóle głowy;</li> <li>• objawy grypopodobne;</li> <li>• gorączka;</li> <li>• dreszcze i nadmierna potliwość.</li> </ul> <p style="text-align: center;">Wraz z kontynuacją leczenia działania niepożądane występują coraz rzadziej.</p>
<b>Interferony beta-1b</b>	
<b>Betaferon®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy grypopodobne: gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, bóle głowy lub bóle mięśni;</li> <li>• reakcje w miejscu wstrzyknięcia</li> </ul>
<b>Extavia®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy grypopodobne;</li> <li>• gorączka;</li> <li>• dreszcze;</li> </ul>

Produkt	Działania niepożądane
	<ul style="list-style-type: none"><li>reakcje w miejscu wstrzyknięcia (stan zapalny i ból w miejscu wstrzyknięcia).</li></ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

## 9. Podsumowanie wyników skuteczności

### 9.1. Fingolimod vs placebo

Analiza statystyczna częstości występowania rzutów w badaniu *Saida 2012* i w badaniu *FREEDOMS 2010* wskazuje na istotną statystycznie przewagę fingolimodu nad placebo. W badaniu *FREEDOMS 2010* przewaga ta została także wykazana dla podgrup chorych, wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie i przebieg choroby. Największą różnicę pomiędzy grupami (najniższy iloraz średnich ARR) obserwowano w podgrupie chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej.

Wyniki dotyczące braku potwierdzonego rzutu choroby zaprezentowane w doniesieniu *Saida 2012* świadczą o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, a w badaniu *FREEDOMS 2010* – o istnieniu takiej różnicy.

W większości punktów końcowych, związanych ze zmianami w obrazie MRI czy progresją choroby i zmianami w skalach nasilenia niepełnosprawności (analizowanych zarówno w badaniu *FREEDOMS 2010*, jak i doniesieniu konferencyjnym *Saida 2012*) zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść fingolimodu. Jedynie w przypadku zmiany objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych nie odnotowano takiej różnicy. Ponadto analiza odsetka chorych bez postępu niepełnosprawności potwierdzanego po 3 miesiącach wykonana dla podgrup chorych nie wykazała znamienych statystycznie różnic, jednak w całej grupie badanej tę różnicę obserwowano.

Podobnie, przewagę fingolimodu nad placebo wykazano w odniesieniu do nieukończenia badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zanotowano na podstawie analizy danych dotyczących zgonów w obydwu okresach obserwacji.

## 9.2. Fingolimod vs interferon beta-1a i.m.

Analiza statystyczna częstości występowania rzutów w badaniu *TRANSFORMS 2010* wskazuje na istotną statystycznie przewagę fingolimodu nad interferonem beta-1a i.m., zarówno dla całej grupy chorych, jak i dla poszczególnych podgrup chorych, wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie i przebieg choroby. Największą różnicę pomiędzy grupami (najniższy iloraz średnich ARR) obserwowano w podgrupie chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej.

Wyniki dotyczące braku potwierdzonego rzutu choroby także świadczą o istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, na korzyść fingolimodu.

Istotną przewagę fingolimodu nad interferonem beta-1a obserwowano także dla punktów końcowych takich jak: odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem lub w obrazach T2-zależnych, liczba tych ognisk, zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem oraz zmiana objętości mózgu (dla całej grupy chorych, wyniki w podgrupach nie były znamienne statystycznie). Także odsetek chorych z aktywną postacią choroby istotnie różnił się pomiędzy grupami, na korzyść fingolimodu.

Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami w spekcie postępu niepełnosprawności chorych. Nie różniły się także odsetki chorych, którzy przedwcześnie ukończyli badanie z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego. Nie wystąpił zgon chorego w żadnej z grup.

## 9.3. Fingolimod vs natalizumab

Z uwagi na brak odpowiednich badań nie było możliwości przeprowadzenia oceny skuteczności na podstawie porównania bezpośredniego, jak również pośredniego fingolimodu z natalizumabem.

## **9.4. Fingolimod vs octan glatirameru**

Z uwagi na brak odpowiednich badań nie było możliwości przeprowadzenia oceny skuteczności na podstawie porównania bezpośredniego, jak również pośredniego fingolimodu z octanem glatirameru.

## **9.5. Fingolimod vs interferon beta-1a s.c.**

Z uwagi na brak odpowiednich badań nie było możliwości przeprowadzenia oceny skuteczności na podstawie porównania bezpośredniego, jak również pośredniego fingolimodu z interferonem beta-1a s.c.

## **9.6. Fingolimod vs interferon beta-1b s.c.**

Z uwagi na brak odpowiednich badań nie było możliwości przeprowadzenia oceny skuteczności na podstawie porównania bezpośredniego, jak również pośredniego fingolimodu z interferonem beta-1b s.c.

# **10. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa**

## **10.1. Fingolimod vs placebo**

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych w badaniu *Saida 2012* oraz w badaniu *FREEDOMS 2010* wykazała, że w przypadku zdecydowanej większości punktów końcowych nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami w częstości występowania działań niepożądanych. Jedynie w nielicznych przypadkach (zapalenie oskrzeli, biegunka, ból pleców, leukopenia, limfopenia, podwyższony poziom ALT, zaburzenia funkcji wątroby stwierdzone na podstawie badań laboratoryjnych oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych oraz odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania lub nie ukończyli leczenia z powodu nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych) stwierdzona została przewaga placebo nad fingolimodem.

## 10.2. Fingolimod vs interferon beta-1a i.m.

Ocenę bezpieczeństwa fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m. opracowano na podstawie wyników badania *TRANSFORMS 2010*. Co do większości zdarzeń nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Zaobserwowano przewagę w zakresie bezpieczeństwa fingolimodu nad interferonem beta-1a i.m. w przypadku częstości występowania następujących działań niepożądanych:

- działania niepożądane ogółem;
- gorączka;
- objawy grypopodobne;
- ból stawów;
- ból mięśni.

Nie stwierdzono natomiast różnicy między grupami w częstości występowania większości działań niepożądanych. Jednak w kilku przypadkach (podwyższony poziom ALT, całkowita liczba limfocytów  $<0,8 \times 10^9/L$ ,  $<0,4 \times 10^9/L$  oraz  $<0,2 \times 10^9/L$ ) bezpieczniejszym było stosowanie interferonu beta 1-a. Nie różniły się także pomiędzy grupami odsetki chorych, którzy nie ukończyli badania lub leczenia z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

## 10.3. Fingolimod vs natalizumab

Z uwagi na brak odpowiednich badań nie było możliwości przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa na podstawie porównania bezpośredniego, jak również pośredniego fingolimodu z octanem natalizumab.

## 10.4. Fingolimod vs octan glatirameru

Z uwagi na brak odpowiednich badań nie było możliwości przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa na podstawie porównania bezpośredniego, jak również pośredniego fingolimodu z octanem glatirameru.

## 10.5. Fingolimod vs interferon beta-1a s.c.

Z uwagi na brak odpowiednich badań nie było możliwości przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa na podstawie porównania bezpośredniego, jak również pośredniego fingolimodu z interferonem beta-1a s.c.

## 10.6. Fingolimod vs interferon beta-1b s.c.

Z uwagi na brak odpowiednich badań nie było możliwości przeprowadzenia oceny bezpieczeństwa na podstawie porównania bezpośredniego, jak również pośredniego fingolimodu z interferonem beta-1b s.c.

## 11. Ograniczenia

- Z powodu heterogeniczności badań (szczególnie znacznej heterogeniczności dotyczącej populacji) niemożliwe było przeprowadzenie porównań pośrednich fingolimodu z natalizumabem i octanem glatirameru. Analiza została zatem w głównej mierze oparta na wynikach badań porównujących bezpośrednio fingolimod z placebo oraz badania dotyczącego porównania bezpośredniego fingolimodu z interferonem beta-1a;
- Wyniki zarówno badania *FREEDOMS 2010*, jak również badania *TRANSFORMS 2010* zostały przedstawione łącznie dla chorych nieleczonych, jak i leczonych wcześniej lekami modyfikującymi chorobę, z wyjątkiem niektórych punktów końcowych (w tym ARR), dla których przeprowadzono analizę w podgrupach, natomiast w przypadku badania *Saida 2012* nie przedstawiono żadnych danych w podgrupach;
- W analizie wykorzystano dane nieopublikowane (wyniki dotyczące podgrup chorych badań *FREEDOMS 2010* i *TRANSFORMS 2010*);
- Wyniki badania *Saida 2012* nie zostały do tej pory opublikowane w postaci pełnego tekstu – w analizie wykorzystano dane przedstawione w postaci doniesienia konferencyjnego;
- Uczestnikami badania *Saida 2012* byli chorzy rasy żółtej;

- Brak rejestrów i długookresowych badań jednoramiennych dotyczących terapii fingolimodem w dawce 0,5 mg.

## 12. Wnioski końcowe

Analiza zgromadzonych w wyniku przeglądu systematycznego danych z badań randomizowanych na temat fingolimodu wskazuje, że jest on lekiem o udowodnionej skuteczności zarówno w stosunku do placebo, jak również w porównaniu z interferonem beta-1a i.m.

Na podstawie badania *FREEDOMS 2010* wykazano, że fingolimod jest lekiem skutecznie redukującym roczną częstość rzutów. Wskazują na to zarówno wyniki dotyczące całej grupy objętej badaniem, jak również te dotyczące zastosowania fingolimodu w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie i przebieg choroby. Podobna sytuacja ma miejsce również w zakresie progresji choroby oraz oceny postępu niepełnosprawności za pomocą skal (EDSS, MSFC). Przewaga fingolimodu względem placebo ujawnia się również w odniesieniu do efektów zdrowotnych mierzonych za pomocą obrazowania rezonansem magnetycznym. Mimo, że są to surogaty, to wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, co do których wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść fingolimodu, stanowią dodatkowe potwierdzenie dla skuteczności tego leku. Mają one bowiem bezpośredni związek z pierwszorzędnym punktem końcowym, jakim w tym przypadku jest wskaźnik rocznej częstości rzutów. Kierunek wyników uzyskanych w krótszym okresie obserwacji (6 miesięcy) jest w większości przypadków taki sam.

W analizie bezpieczeństwa natomiast wykazano, że większość działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych występowała z porównywalną częstością w obu grupach. Należy zaznaczyć, że odsetki chorych, którzy z powodu działań niepożądanych przedwcześnie przerywali udział w badaniu były zbliżone. Tylko w odniesieniu do kilku zdarzeń wykazano przewagę placebo (m.in. zapalenie oskrzeli, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, biegunka, ból pleców, leuko- i limfopenia).



W wyniku analizy danych dla porównania fingolimodu z interferonem beta-1a i.m. (*TRANSFORMS 2010*), podobnie jak w badaniu *FREEDOMS 2010*, wykazano, że fingolimod redukuje wskaźnik rocznej częstości rzutów bardziej niż interferon beta-1a i.m. Jest również bardziej skuteczny w przypadku obniżania częstości wystąpienia potwierdzonego rzutu choroby w okresie 12 miesięcy terapii oraz zapobiegania postępowi niepełnosprawności (wynik w skali MSFC). Analogicznie do wyników badania *FREEDOMS 2010*, wykazano przewagę fingolimodu nad interferonem beta-1a i.m. w zakresie większości efektów zdrowotnych ocenianych za pomocą MRI. O skuteczności fingolimodu świadczy również znamienne niższy odsetek chorych utraconych z okresu obserwacji w porównaniu do odsetka utraconych z grupy chorych poddanych terapii interferonem beta-1a i.m.

Ocena bezpieczeństwa fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m., podobnie jak w przypadku porównania z placebo, wykazała brak różnic pomiędzy grupami w zakresie większości analizowanych działań niepożądanych. Stwierdzono natomiast przewagę fingolimodu odnośnie częstości występowania działań niepożądanych ogółem, gorączki, objawów grypopodobnych oraz bólu stawów i mięśni. Wynik na korzyść interferonu uzyskano tylko w odniesieniu do pojedynczych punktów końcowych (podwyższony poziom ALT oraz całkowita liczba limfocytów  $<0,8 \times 10^9/l$ ,  $<0,4 \times 10^9/l$  oraz  $<0,2 \times 10^9/l$ )).

Przeprowadzony przegląd systematyczny literatury nie doprowadził do odnalezienia innych badań randomizowanych dotyczących porównania fingolimodu z pozostałymi komparatorami, natomiast publikacje włączone do porównania pośrednio cechowały się niską homogenicznością względem badań dotyczących fingolimodu, dlatego też nie przeprowadzono analiz skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu względem komparatorów innych niż placebo i interferon beta-1a i.m.

Ocenę bezpieczeństwa uzupełniono o wyniki uzyskane przez chorych poddanych terapii fingolimodem w dawkach 1,25 mg oraz 5,0 mg (również w dłuższych okresach obserwacji), jak również przedstawiono dodatkowe dane o profilach bezpieczeństwa natalizumabu, octanu glatirameru oraz interferonów beta. Analiza ta wykazała, że fingolimod cechuje się stosunkowo dobrym profilem bezpieczeństwa również w dłuższych okresach obserwacji.

## 13. Dyskusja

Przegląd został wykonany zgodnie z Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) stanowiącymi załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

W celu odnalezienia publikacji spełniających kryteria włączenia przeszukano trzy podstawowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EmBase i Cochrane Library), jak również wybrane tematyczne źródła informacji medycznej. Ostatecznie do analizy włączono 3 badania randomizowane: *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010* dotyczące porównania fingolimodu z placebo oraz *TRANSFORMS 2010* – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu względem interferonu beta-1a i.m. Są to badania randomizowane, podwójnie zaślepione, o stosunkowo wysokiej jakości.

Porównanie wyników dla ARR w populacji leczonej i nieleczonej wskazuje na fakt, iż leczenie fingolimodem jest skuteczne w obu tych grupach chorych. Można przypuszczać, że podobna zależność może mieć miejsce dla pozostałych punktów końcowych. Wniosek taki sformułowany został także w publikacji *Hohlfeld 2010* [20]. Zatem wyniki łącznie dla obu grup są prawdopodobnie miarodajne także dla każdej z tych grup osobno.

Niemniej przeprowadzono analizę niektórych punktów końcowych w podziale na podgrupy chorych leczonych, wyróżnione ze względu na przebieg choroby (na podstawie nieopublikowanych jeszcze danych). W zależności od punktu końcowego, najlepsze wyniki osiągnięte były w różnych podgrupach. W przypadku głównego punktu końcowego, jakim jest roczna częstość rzutów (ARR) największą różnicę pomiędzy grupą fingolimodu a grupą placebo lub interferonu beta-1a i.m. obserwowano w podgrupie chorych leczonych interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej.

Wyniki analizy porównawczej z placebo, jak również z interferonem beta-1a i.m. wskazują, że fingolimod jest lekiem o udowodnionej skuteczności. Dla większości ocenianych punktów końcowych wykazano przewagę fingolimodu zarówno nad

placebo, jak również nad interferonem beta-1a i.m. Dowiedziono, że w czasie 12 i 24 miesięcy badania fingolimod 0,5 mg istotnie statystycznie zmniejszał roczną częstość rzutów (ARR) oraz zwiększał odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu. Co więcej, wyniki w obrazowaniu MRI również były znacząco korzystniejsze u chorych leczonych fingolimodem niż odpowiednio u chorych poddanych terapii placebo i interferonem beta-1a i.m. Progresa choroby oraz postęp niepełnosprawności były także znacząco mniejsze u chorych otrzymujących fingolimod.

W wyniku oceny profilu bezpieczeństwa fingolimodu na podstawie wyników badań *Saida 2012* i *FREEDOMS 2010* co do większości ocenianych działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami chorych leczonych fingolimodem oraz placebo. Podobne wyniki uzyskano na podstawie analizy danych uzyskanych z badania *TRANSFORMS 2010*. Działania niepożądane, które istotnie statystycznie przeważały u chorych przyjmujących fingolimod w porównaniu z placebo dotyczyły: zapalenia oskrzeli, biegunki, bólu pleców, leukopenii oraz limfopenii. W obydwu badaniach wykazano przewagę komparatorów nad fingolimodem w odniesieniu do częstości występowania podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych. Analiza statystyczna wykazała natomiast przewagę fingolimodu nad interferonem beta-1a i.m. w odniesieniu do takich zdarzeń jak: częstość występowania działań niepożądanych ogółem, gorączka i objawy grypopodobne oraz ból stawów i mięśni.

Powyżej opisane wyniki zostały uzyskane na podstawie trzech badań klinicznych, jednak fakt, że są to badania randomizowane, podwójnie zaślepione a w przypadku badania *TRANSFORMS 2010* dodatkowo zamaskowano interwencję, oraz to, że 2 z nich zostały przeprowadzone na dużych próbach, świadczy o wysokiej jakości wykorzystanych dowodów.

Jak już wspomniano, porównanie fingolimodu z pozostałymi komparatorami nie mogło zostać przeprowadzone ze względu na brak homogenicznych badań. Należy też zaznaczyć, iż fingolimod, w przeciwieństwie do wszystkich komparatorów, podawany jest doustnie. Taka forma podania, pozwalająca na uniknięcie wkłucia, jest bardzo korzystna dla chorego.

Przeprowadzono natomiast uzupełniającą analizę bezpieczeństwa fingolimodu, natalizumabu, octanu glatirameru oraz interferonów beta, z której wynika, że fingolimod cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa względem pozostałych poddanych analizie opcji terapeutycznych. Należy również zaznaczyć, że w analizowanych doniesieniach dotyczących fingolimodu nie wykazano występowania przypadków postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML), na którą EMA zwraca szczególną uwagę w odniesieniu do terapii natalizumabem.

Wyniki niniejszej analizy znajdują potwierdzenie w opinii eksperckiej dr Doggrell z Queensland University of Technology [105], według której fingolimod w dawce 0,5 mg, jako technologia skuteczna i bezpieczna, powinien być rozważany jako terapia zapobiegająca rzutom choroby w RRSM.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono publikację Del Santo 2012 [104], która opisuje wykonany przez autorów przegląd systematyczny oraz metaanalizę sieciową. Zostały w nim uwzględnione badania odnalezione także w niniejszym raporcie, bez uwzględnienia jednak dodatkowych danych z doniesień konferencyjnych czy dodatkowych publikacji. Analiza została także wykonana zarówno wcześniej nieleczonych jak i leczonych chorych łącznie. Nie oceniano w niej homogeniczności badań wykorzystanych do porównań pośrednich. Ogólnym wnioskiem z tej analizy jest fakt, że fingolimod wykazuje przewagę nad interferonem oraz octanem glatirameru w aspekcie hazardu względnego dla odsetka chorych bez rzutu choroby po 12 miesiącach leczenia. Pozostałe porównania pomiędzy fingolimodem, natalizumabem, octanem glatirameru oraz interferonami nie wykazały istotnych statystycznie różnic. Jednocześnie sami autorzy opracowania wskazują na istotne ograniczenia metody metaanalizy sieciowej.

Porównania pośrednie pomiędzy interwencjami stosowanymi w leczeniu RRMS, wykonane na podstawie przeglądu systematycznego zostały opisane także w postaci abstraktu Allen 2012 [92]. Nie został on włączony do niniejszej analizy, ponieważ ze względu na formę abstraktu nie można ocenić, jakie badania zostały włączone oraz jakiej populacji one dotyczyły. Autorzy wnioskują jednak, że natalizumab wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu do fingolimodu i interferonu beta-1a, pod względem wpływu na aktywność choroby i postęp niepełnosprawności.

Odnaleziono także raport dotyczący skuteczności fingolimodu McDonagh 2011 [112]. Podobnie jak w przypadku opracowania Del Santo 2012, nie uwzględniono w nim danych nieopublikowanych w postaciach pełno tekstowych oraz nie zawarto żadnych informacji poza tymi, które opisano w niniejszym raporcie. Autorzy wykazali wyższą skuteczność fingolimodu w porównaniu z interferonem beta-1a oraz porównywalny profil bezpieczeństwa tych interwencji. Wskazali także, iż wyższa dawka fingolimodu (1,25 mg) powoduje częstsze występowanie działań niepożądanych. Autorzy wskazali ograniczenia raportu, takie jak wykluczenie badań publikowanych w języku innym niż angielski, uwzględnienie jedynie porównań bezpośrednich oraz niewłączenie badań nieopublikowanych w postaci pełnotekstowej.

Obecnie nie są prowadzone żadne badania porównujące bezpośrednio fingolimod z octanem glatirameru, natalizumabem bądź interferonem beta-1b, w związku z czym w najbliższym czasie prawdopodobnie nie ukażą się doniesienia mogące dostarczyć dowodów naukowych dla takich porównań.

Mając na uwadze powyższe dane, uzasadnionym wydaje się zasadne stosowanie fingolimodu w polskiej praktyce klinicznej, jak również rozważenie umieszczenia go razem z octanem glatirameru w Terapeutycznym Programie Zdrowotnym.

## 14. Załączniki

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

**Tabela 349**
**Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla fingolimodu w populacji docelowej**

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Efficacy and Safety of Fingolimod (FTY720) in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (FREEDOMS II)	NCT00355134	Zakończone	Novartis	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek fingolimodu względem placebo w leczeniu RRSM	Czerwiec 2006	Sierpień 2011
Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis With Optional Extension Phase (TRANSFORMS)	NCT00340834	Zakończone	Novartis	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek fingolimodu względem interferonu $\beta$ -1a 30 $\mu$ g	Maj 2006	Lipiec 2011
An Extension of the 24-month, Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study Comparing Efficacy and Safety of FTY720 1.25 mg and 0.5 mg Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis	NCT00662649	Zakończone	Novartis	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w leczeniu SM w długim okresie obserwacji	Luty 2008	Czerwiec 2011

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Disease Control and Safety in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Switching From Natalizumab to Fingolimod (TOFIINGO)	NCT01499667	Przed rekrutacją	Novartis	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek fingolimodu względem placebo w leczeniu RRSM	Wrzesień 2011	Luty 2013
A 24-month, Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of Fingolimod 1.25 mg and 0.5 mg Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis	NCT00289978	Zakończone	Novartis	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek fingolimodu względem placebo w leczeniu RRSM	Styczeń 2006	Lipiec 2009
A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of (Fingolimod) 0.5 mg/Day in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Who Are Candidates for Multiple Sclerosis (MS) Therapy Change From Previous Disease Modifying Therapy (DMT)	NCT01534182	W trakcie rekrutacji	Novartis Pharmaceuticals	RCT otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek fingolimodu względem interferonu $\beta$ -1a	Styczeń 2012	Luty 2013

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of 0.5mg FTY720 Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis	NCT00731692	Przed rekrutacją	Novartis	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu 0,5 mg względem placebo w leczeniu RRSM	Lipiec 2008	Wrzesień 2014
A 24-month Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of 0.5 mg and 1.25 mg Fingolimod (FTY720) Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis.	NCT00355134	Zakończone	Novartis	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu względem placebo w leczeniu RRSM	Maj 2006	Czerwiec 2011
Extension to CFTY720D2309 (24-month Double-blind, Randomized, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of 0.5 mg and 1.25 mg Fingolimod [FTY720] Administered Orally Once Daily Versus Placebo in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis [RRMS])	NCT00774670	Zakończone	Novartis Pharmaceuticals	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w leczeniu SM w długim okresie obserwacji	Wrzesień 2008	Sierpień 2011



Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A 12 -Month, Open-label, Multi-center Pilot Study to Explore the Health Outcomes of FTY720 in RRMS Patients Who Have Previously Been Treated With Other Disease Modifying Therapies (DMT)-Fine	NCT01578330	Przed rekrutacją	Novartis Pharmaceuticals	Jednoramiennie	Ocena efektywności fingolimodu u chorych z RRMS	Maj 2012	Maj 2013
A 4-month, Open-label, Multi-center Study to Explore the Safety and Tolerability of Fingolimod 0.5 mg in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis	NCT01497262	Przed rekrutacją	Novartis Pharmaceuticals	Jednoramiennie, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w dawce 0,5 mg u chorych z RRSM	Styczeń 2012	Sierpień 2013
An Extension of the 6-month, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study Comparing Efficacy and Safety of FTY720 0.5 mg and 1.25 mg Administered Orally Once Daily in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	NCT00670449	Rekrutacja chorych poprzez zapraszanie do udziału w badaniu	Novartis Pharmaceuticals	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w dawce 0,5 lub 1,25 mg u chorych z RRSM	Kwiecień 2008	Lipiec 2012
A Single Arm, Open-label, Multicenter Study Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of 0.5 mg Fingolimod (FTY720) Administered Orally Once Daily in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis	NCT01201356	Rekrutacja chorych poprzez zapraszanie do udziału w badaniu	Novartis	Jednoramiennie, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w długim okresie czasu w leczeniu chorych z SM – kumulacja wyników badań stanowiących kontynuacje badań II i III fazy	Wrzesień 2010	Czerwiec 2016

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A 6-month, Randomized, Open-label, Patient Outcomes, Safety and Tolerability Study of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/Day vs. Comparator in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (EPOC)	NCT01216072	Przed rekrutacją	Novartis	RCT, otwarte	Ocena efektów zdrowotnych przez chorych z RRSM randomizowanych do grup leczonych fingolimodem i terapią standardową	Sierpień 2010	Maj 2012
Extension Study to Evaluate Safety, Tolerability and Effects on Efficacy Parameters of FTY720 in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis.	NCT00235430	Przed rekrutacją	Novartis	Nierandomizowane, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu w leczeniu chorych z RRSM	Styczeń 2004	Luty 2011
A 6-month, Multicenter, Randomized, Controlled Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Physical Training on Fatigue in Patients With Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Followed by a 6 Month Optional Extension Phase	NCT01490840	W trakcie rekrutacji	Novartis Pharmaceuticals	RCT, otwarte	Ocena wpływu indywidualnego internetowego treningu fizycznego u chorych leczonych fingolimodem.	Listopad 2011	Marzec 2014
Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating the Safety, Tolerability and Effect on MRI Lesion Parameters of FTY720 vs Placebo in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	NCT00333138	Zakończone	Novartis	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena bezpieczeństwa, tolerancji i wpływu FTY720 na zmiany w obrazie MRI u chorych z nawracającym stwardnieniem rozlanym.	Maj 2003	Listopad 2004

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A 18-month, Open-label, Rater-blinded, Randomized, Multi-center, Active-controlled, Parallel-group Pilot Study to Assess Efficacy and Safety of Fingolimod in Comparison to Interferon Beta 1b in Treating the Cognitive Symptoms Associated to Relapsing-remitting Multiple Sclerosis and to Assess Possible Relationship of These Effects to Regional Brain Atrophy	NCT01333501	W trakcie rekrutacji	Novartis Pharmaceuticals	RCT, otwarte	Celem badania jest ocena chorych, za pomocą specjalnego zestawu testów poznawczych (BRB - Brief Repeatable Battery oraz DKEFSS - Delis-Kaplan Executive Function System Scale); ocena spowolnienia lub zmniejszenia progresji uszkodzenia funkcji poznawczych u pacjentów z RRMS po 18 miesiącach leczenia fingolimodem w porównaniu z interferonem beta 1b; ocena, który zestaw testów jest skuteczniejszy w wykrywaniu różnic pomiędzy grupami.	Maj 2011	Czerwiec 2013
A 6-month, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study Comparing Efficacy and Safety of FTY720 0.5 mg and 1.25 mg Administered Orally Once Daily in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	NCT00537082	Zakończone	Novartis	RCT, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek fingolimodu (0,5 mg i 1,25 mg) wśród japończyków z nawracającym stwardnieniem rozlanym (MS).	Wrzesień 2007	Luty 2010

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Long Term, Multicenter, Non-interventional, Observational Study Monitoring Long-term Safety and Effectiveness of Fingolimod 0.5 mg in Patients With Multiple Sclerosis Who Have Participated in the Fingolimod Clinical Development Program	NCT01281657	Rekrutacja chorych poprzez zapraszanie do udziału w badaniu	Novartis	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Celem badania jest zebranie długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności fingolimodu, w szczególności objawów klinicznych i danych dotyczących nawrotów choroby i niepełnosprawności u chorych, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniach dotyczących fingolimodu.	Luty 2011	Styczeń 2019
A 6-month, Randomized, Active Comparator, Open-label, Multi-Center Study to Evaluate Patient Outcomes, Safety and Tolerability of Fingolimod (FTY720) 0.5 mg/Day in Patients With Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Who Are Candidates for MS Therapy Change From Previous Disease Modifying Therapy	NCT01317004	W trakcie rekrutacji	Novartis	RCT, otwarte	Ocena zmiany w satysfakcji z leczenia po 6 miesiącach terapii fingolimodem 0.5mg/dobę vs fingolimod w maksymalnej tolerowanej dawce wykorzystując globalną ankietę satysfakcji z leczenia (TSQM-9).	Maj 2011	Czerwiec 2012
A 4-month, Prospective, Open-label, Multi-center Phase IV Study to Assess Response to Fingolimod Initiation According to Coping Profile in Adult Patients With Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis in France	NCT01420055	W trakcie rekrutacji	Novartis	Jednoramiennie, otwarte	Ocena odpowiedzi na leczenie fingolimodem według stopnia radzenia sobie u dorosłych chorych z wysoko aktywną nawracającą postacią stwardnienia rozlanego we Francji.	Sierpień 2011	Lipiec 2012

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
The Multi-National Gilenya Pregnancy Exposure Registry in Multiple Sclerosis	NCT01285479	W trakcie rekrutacji	Novartis	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Celem jest zebranie i ocena danych dotyczących leczenia fingolimodem ciężarnych, płodu oraz niemowląt, a następnie porównanie ich z populacją referencyjną.	Październik 2011	Wrzesień 2017
A 4-month, Open-label, Multi-center Study to Explore Tolerability and Safety and Health Outcomes of FTY720 in Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis	NCT01127750	W trakcie rekrutacji	Novartis	Jednoramienne	Ocena tolerancji fingolimodu, bezpieczeństwa jego stosowania i stanu zdrowia chorych z nawracającym MS.	Maj 2010	Październik 2011
ENGYNE Exploring Gilenya in Patients With Neutralizing Antibodies Against Interferon (START)	NCT01621269	Przed rekrutacją	Novartis Pharmaceuticals	Jednoramienne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu u chorych z RRMS	Maj 2012	Listopad 2013

*Źródło:* opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 30.08.2012r.

## 14.2. Skale oceny jakości doniesień naukowych

**Tabela 350.**
**Wzór formularza oceny jakości badań eksperymentalnych za pomocą skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>Razem</b>		

*Źródło:* opracowanie własne na podstawie [5]

**Tabela 351.**
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

<b>Rodzaj badania:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
<b>Czynniki obniżające jakość danych:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
<b>Czynniki zwiększające jakość danych:</b>

- silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko uwzględnione >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)
- bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)
- wykazanie zależności efektu od dawki (+1)
- wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Źródło: opracowanie własne na podstawie [3]

## 14.3. Strategie wyszukiwania

### 14.3.1. Etap I, II i IV

**Tabela 352.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Etap I, II i IV**

Nr	Zapytanie	Embase
#1	"multiple sclerosis" OR "sclerosis, disseminated" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis disseminated" OR "sclerosis multiplex"	59,971
#2	"fingolimod" OR "fty 720" OR "fty-720" OR "fty720" OR "2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride" OR gilenya	2,553
#3	#1 AND #2	1,018

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego przeszukania 24.08.2012 r.

**Tabela 353.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Etap I, II i IV (porównania bezpośrednie)**

Nr	Zapytanie	Medline
#1	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "multiple sclerosis" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Sclerosis Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "sclerosis multiplex"	50862
#2	"fingolimod"[Substance Name] OR "fty 720" OR "fty-720" OR fingolimod OR "FTY720" OR "2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride" OR gilenya	1144
#3	#1 AND #2	323

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego przeszukania 24.08.2012 r.

**Tabela 354.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Etap I, II i IV**

Nr	Zapytanie	Cochrane Library
#1	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR "Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting"[Mesh] OR "multiple sclerosis" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Sclerosis Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "sclerosis multiplex"	3168
#2	"fingolimod"[Substance Name] OR "fty 720" OR "fty-720" OR fingolimod OR "FTY720" OR "2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride" OR gilenya	82
#3	#1 AND #2	32

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego przeszukania 24.08.2012 r.

### 14.3.2. Etap III

**Tabela 355.**

**Strategia wyszukiwania w bazie Ovid wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Etap III**

Nr	Zapytanie	Ovid
#1	"Multiple Sclerosis" OR "multiple sclerosis" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "sclerosis multiplex"	124457
#2	natalizumab OR Antegren OR Tysabri	4723
#3	copolymer 1" OR Glatiramer OR "Glatiramer acetate" OR "glatiramer acetate" OR "glatirameri acetat" OR "copolymer-1" OR "copolymer 1" OR "Cop-1" OR "GA" OR "TV 5010" OR "TV5010" OR "TV-5010" OR Copaxone	53124
#4	rct OR randomized OR randomised OR random* OR doubl* OR "randomised controlled trial" OR "randomized controlled trial" OR "randomised-controlled-trial" OR "randomized-controlled-trial" OR blind* OR blind OR "double-blind" OR "double blind" OR single-blind OR "single blind" OR singl* OR mask* OR "clinical trial" OR "clinical trials" OR "clinical-trial" OR "clinical-trials" OR "clinical study" OR "clinical studies" OR "clinical-study" OR "clinical-studies"	7182917
#5	#2 OR #3	56611
#6	#1 AND #4 AND #5	3592

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego przeszukania 24.08.2012 r.



**Tabela 356.**
**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Etap III**

Nr	Zapytanie	Cochrane Library
#1	"Multiple Sclerosis" OR "multiple sclerosis" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "sclerosis multiplex"	3168
#2	natalizumab OR Antegren OR Tysabri	104
#3	"copolymer 1" OR Glatiramer OR "Glatiramer acetate" OR "glatiramer acetate" OR "glatirameri acetas" OR "copolymer-1" OR "copolymer 1" OR "Cop-1" OR "GA" OR "TV 5010" OR "TV5010" OR "TV-5010" OR Copaxone	9916
#4	#2 OR #3	10002
#5	#1 AND #4	343

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego przeszukania 24.08.2012 r.

### 14.3.3. Etap V (interferony beta)

**Tabela 357.**
**Strategia wyszukiwania w bazie Ovid wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (Etap V)**

Nr	Zapytanie	Ovid
#1	"Multiple Sclerosis" or "multiple sclerosis" or "Sclerosis, Disseminated" or "Disseminated Sclerosis" or "sclerosis multiplex"	106752
#2	"interferon beta-1a" or "beta-1a interferon" or "beta1a interferon" or "beta-1a IFN" or "beta-1a IFN" or "IFN, beta-1a" or "IFN, beta-1a" or "IFN-beta1a" or "IFN beta1a" or "beta-1a IFN" or "beta1a IFN" or "IFN, β-1a" or "IFN, β 1a" or "IFN-β1a" or "IFN β1a" or "β-1a IFN" or "β 1a IFN" or "β 1a IFN" or "β1a IFN" or "β-1a Interferon" or "β 1a Interferon" or "Interferon, β-1a" or "Interferon, β 1a" or "Interferon-β1a" or "Interferon β1a" or "β 1a interferon" or "β1a interferon" or "beta-1a Interferon" or "beta-1a Interferon" or "Interferon, beta-1a" or "Interferon, beta-1a" or "Interferon-beta1a" or "Interferon beta1a" or Avonex or Rebif	6148
#3	"interferon beta-1b" or "beta-1b interferon" or "beta1b interferon" or "beta-1b Interferon" or "beta-1b Interferon" or "Interferon, beta-1b" or "Interferon, beta-1b" or "Interferon-beta1b" or "Interferon beta1b" or "β 1b interferon" or "β1b interferon" or "β 1b Interferon" or "Interferon, β-1b" or "Interferon, β 1b" or "Interferon-β 1b" or "β-1b Interferon" or "Interferon β 1b" or "β 1b IFN" or "β1b IFN" or "β-1b IFN" or "β 1b IFN" or "IFN, β-1b" or "IFN, β 1b" or "IFN-β 1b" or "beta-1b IFN" or "beta-1b IFN" or "IFN, beta-1b" or "IFN, beta-1b" or "IFN-beta1b" or "IFN beta1b" or "beta1b IFN" or "beta-1b IFN" or "IFN β 1b" or Betaferon	3073
#4	placebos or placebo or "normal saline" or "sodium chloride"	560394
#5	rct or randomized or randomised or random* or doubl* or "randomised controlled trial" or "randomized controlled trial" or "randomised-controlled-trial" or "randomized-controlled-trial" or blind* or blind or "double-blind" or	6464325

Nr	Zapytanie	Ovid
	"double blind" or single-blind or "single blind" or singl* or mask* or "clinical trial" or "clinical trials" or "clinical-trial" or "clinical-trials" or "clinical study" or "clinical studies" or "clinical-study" or "clinical-studies"	
#6	#2 OR #4	565252
#7	#1 AND #3 AND #5 AND #6	1048

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego przeszukania: 24.08.2012 r.

### Tabela 358.

**Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (Etap V)**

Nr	Zapytanie	Cochrane Library
#1	"Multiple Sclerosis" OR "multiple sclerosis" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "sclerosis multiplex"	3168
#2	"interferon beta-1a" OR "beta-1a interferon" OR "beta1a interferon" OR "beta-1a IFN" OR "beta-1a IFN" OR "IFN, beta-1a" OR "IFN, beta-1a" OR "IFN-beta1a" OR "IFN beta1a" OR "beta-1a IFN" OR "beta1a IFN" OR "IFN, β-1a" OR "IFN, β 1a" OR "IFN-β1a" OR "IFN β1a" OR "β-1a IFN" OR "β 1a IFN" OR "β 1a IFN" OR "β1a IFN" OR "β-1a Interferon" OR "β 1a Interferon" OR "Interferon, β-1a" OR "Interferon, β 1a" OR "Interferon-β1a" OR "Interferon β1a" OR "β 1a interferon" OR "β1a interferon" OR "beta-1a Interferon" OR "beta-1a Interferon" OR "Interferon, beta-1a" OR "Interferon, beta-1a" OR "Interferon-beta1a" OR "Interferon beta1a" OR Avonex OR Rebif	395
#3	"interferon beta-1b" OR "beta-1b interferon" OR "beta1b interferon" OR "beta-1b Interferon" OR "beta-1b Interferon" OR "Interferon, beta-1b" OR "Interferon, beta-1b" OR "Interferon-beta1b" OR "Interferon beta1b" OR "β 1b interferon" OR "β1b interferon" OR "β 1b Interferon" OR "Interferon, β-1b" OR "Interferon, β 1b" OR "Interferon-β 1b" OR "β-1b Interferon" OR "Interferon β 1b" OR "β 1b IFN" OR "β1b IFN" OR "β-1b IFN" OR "β 1b IFN" OR "IFN, β-1b" OR "IFN, β 1b" OR "IFN-β 1b" OR "beta-1b IFN" OR "beta-1b IFN" OR "IFN, beta-1b" OR "IFN, beta-1b" OR "IFN-beta1b" OR "IFN beta1b" OR "beta1b IFN" OR "beta-1b IFN" OR "IFN β 1b" OR Betaferon	243
#4	placebos OR placebo OR "normal saline" OR "sodium chloride"	142613
#5	#2 OR #4	142841
#6	#1 AND #3 AND #5	124

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego przeszukania: 24.08.2012 r.

#### 14.3.4. Etap V (interferon beta-1a s.c.)

**Tabela 359.**
**Strategia wyszukiwania w bazie Ovid wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (Etap V)**

Nr	Zapytanie	Ovid
#1	"Multiple Sclerosis" or "multiple sclerosis" or "Sclerosis, Disseminated" or "Disseminated Sclerosis" or "sclerosis multiplex"	124457
#2	subcutaneous OR sc OR "s.c."	405909
#3	"interferon beta-1a" OR "beta-1a interferon" OR "beta1a interferon" OR "beta-1a IFN" OR "beta-1a IFN" OR "IFN, beta-1a" OR "IFN, beta-1a" OR "IFN-beta1a" OR "IFN beta1a" OR "beta-1a IFN" OR "beta1a IFN" OR "IFN, $\beta$ -1a" OR "IFN, $\beta$ 1a" OR "IFN- $\beta$ 1a" OR "IFN $\beta$ 1a" OR " $\beta$ -1a IFN" OR " $\beta$ 1a IFN" OR " $\beta$ 1a IFN" OR " $\beta$ 1a IFN" OR " $\beta$ -1a Interferon" OR " $\beta$ 1a Interferon" OR "Interferon, $\beta$ -1a" OR "Interferon, $\beta$ 1a" OR "Interferon- $\beta$ 1a" OR "Interferon $\beta$ 1a" OR " $\beta$ 1a interferon" OR " $\beta$ 1a interferon" OR "beta-1a Interferon" OR "beta-1a Interferon" OR "Interferon, beta-1a" OR "Interferon, beta-1a" OR "Interferon-beta1a" OR "Interferon beta1a" OR Rebif	6251
#4	#2 AND #3	833
#5	"interferon beta-1b" or "beta-1b interferon" or "beta1b interferon" or "beta-1b Interferon" or "beta-1b Interferon" or "Interferon, beta-1b" or "Interferon, beta-1b" or "Interferon-beta1b" or "Interferon beta1b" or " $\beta$ 1b interferon" or " $\beta$ 1b interferon" or " $\beta$ 1b Interferon" or "Interferon, $\beta$ -1b" or "Interferon, $\beta$ 1b" or "Interferon- $\beta$ 1b" or " $\beta$ -1b Interferon" or "Interferon $\beta$ 1b" or " $\beta$ 1b IFN" or " $\beta$ 1b IFN" or " $\beta$ -1b IFN" or " $\beta$ 1b IFN" or "IFN, $\beta$ -1b" or "IFN, $\beta$ 1b" or "IFN- $\beta$ 1b" or "beta-1b IFN" or "beta-1b IFN" or "IFN, beta-1b" or "IFN, beta-1b" or "IFN-beta1b" or "IFN beta1b" or "beta1b IFN" or "beta-1b IFN" or "IFN $\beta$ 1b" or Betaferon	3216
#6	#4 OR #5	3753
#7	"interferon beta-1a" or "beta-1a interferon" or "beta1a interferon" or "beta-1a IFN" or "beta-1a IFN" or "IFN, beta-1a" or "IFN, beta-1a" or "IFN-beta1a" or "IFN beta1a" or "beta-1a IFN" or "beta1a IFN" or "IFN, $\beta$ -1a" or "IFN, $\beta$ 1a" or "IFN- $\beta$ 1a" or "IFN $\beta$ 1a" or " $\beta$ -1a IFN" or " $\beta$ 1a IFN" or " $\beta$ 1a IFN" or " $\beta$ 1a IFN" or " $\beta$ -1a Interferon" or " $\beta$ 1a Interferon" or "Interferon, $\beta$ -1a" or "Interferon, $\beta$ 1a" or "Interferon- $\beta$ 1a" or "Interferon $\beta$ 1a" or " $\beta$ 1a interferon" or " $\beta$ 1a interferon" or "beta-1a Interferon" or "beta-1a Interferon" or "Interferon, beta-1a" or "Interferon, beta-1a" or "Interferon-beta1a" or "Interferon beta1a" or Avonex or Rebif	6277
#8	placebos or placebo or "normal saline" or "sodium chloride"	651160
#9	#7 OR #8	656135
#10	#6 AND #9	2578
#11	#1 AND #10	2275
#12	#1 AND #5 AND #9	1798
#13	rct or randomized or randomised or random* or doubl* or "randomised controlled trial" or "randomized controlled trial" or "randomised-controlled-trial" or "randomized-controlled-trial" or blind* or blind or "double-blind" or "double blind" or single-blind or "single blind" or singl* or mask* or "clinical	7182917

Nr	Zapytanie	Ovid
	trial" or "clinical trials" or "clinical-trial" or "clinical-trials" or "clinical study" or "clinical studies" or "clinical-study" or "clinical-studies	
#14	(#11 NOT #12) AND #13	358

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego przeszukania: 24.08.2012 r.

### Tabela 360.

#### Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (Etap V)

Nr	Zapytanie	Cochrane Library
#1	"Multiple Sclerosis" OR "multiple sclerosis" OR "Sclerosis, Disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "sclerosis multiplex"	3168
#2	subcutaneous OR sc OR "s.c."	17683
#3	"interferon beta-1a" OR "beta-1a interferon" OR "beta1a interferon" OR "beta-1a IFN" OR "beta-1a IFN" OR "IFN, beta-1a" OR "IFN, beta-1a" OR "IFN-beta1a" OR "IFN beta1a" OR "beta-1a IFN" OR "beta1a IFN" OR "IFN, β-1a" OR "IFN, β 1a" OR "IFN-β1a" OR "IFN β1a" OR "β-1a IFN" OR "β 1a IFN" OR "β 1a IFN" OR "β1a IFN" OR "β-1a Interferon" OR "β 1a Interferon" OR "Interferon, β-1a" OR "Interferon, β 1a" OR "Interferon-β1a" OR "Interferon β1a" OR "β 1a interferon" OR "β1a interferon" OR "beta-1a Interferon" OR "beta-1a Interferon" OR "Interferon, beta-1a" OR "Interferon, beta-1a" OR "Interferon-beta1a" OR "Interferon beta1a" OR Rebif	375
#4	(#2 AND #3)	114
#5	"interferon beta-1b" OR "beta-1b interferon" OR "beta1b interferon" OR "beta-1b Interferon" OR "beta-1b Interferon" OR "Interferon, beta-1b" OR "Interferon, beta-1b" OR "Interferon-beta1b" OR "Interferon beta1b" OR "β 1b interferon" OR "β1b interferon" OR "β 1b Interferon" OR "Interferon, β-1b" OR "Interferon, β 1b" OR "Interferon-β 1b" OR "β-1b Interferon" OR "Interferon β 1b" OR "β 1b IFN" OR "β1b IFN" OR "β-1b IFN" OR "β 1b IFN" OR "beta-1b IFN" OR "beta-1b IFN" OR "IFN, beta-1b" OR "IFN, beta-1b" OR "IFN-beta1b" OR "IFN beta1b" OR "beta1b IFN" OR "beta-1b IFN" OR "IFN β 1b" OR Betaferon	243
#6	(#4 OR #5)	330
#7	"interferon beta-1a" OR "beta-1a interferon" OR "beta1a interferon" OR "beta-1a IFN" OR "beta-1a IFN" OR "IFN, beta-1a" OR "IFN, beta-1a" OR "IFN-beta1a" OR "IFN beta1a" OR "beta-1a IFN" OR "beta1a IFN" OR "IFN, β-1a" OR "IFN, β 1a" OR "IFN-β1a" OR "IFN β1a" OR "β-1a IFN" OR "β 1a IFN" OR "β 1a IFN" OR "β1a IFN" OR "β-1a Interferon" OR "β 1a Interferon" OR "Interferon, β-1a" OR "Interferon, β 1a" OR "Interferon-β1a" OR "Interferon β1a" OR "β 1a interferon" OR "β1a interferon" OR "beta-1a Interferon" OR "beta-1a Interferon" OR "Interferon, beta-1a" OR "Interferon, beta-1a" OR "Interferon-beta1a" OR "Interferon beta1a" OR Avonex OR Rebif	395
#8	placebos OR placebo OR "normal saline" OR "sodium chloride"	142613

Nr	Zapytanie	Cochrane Library
#9	#7 OR #8	142841
#10	#6 AND #9	228
#11	#1 AND #10	198
#12	#1 AND #5 AND #9	124
#13	#11 NOT #12	74

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego przeszukania: 24.08.2012 r.

### 14.3.5. Bazy dodatkowe

**Tabela 361.**  
**Wyniki przeszukania baz dodatkowych**

Baza	Strategia	Wynik	Data ostatniego wyszukiwania
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk">http://www.crd.york.ac.uk</a>	fingolimod AND multiple sclerosis	25	30.08.2012
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	fingolimod	286	30.08.2012
	interferon beta	1000	
	natalizumab	444	
	glatiramer acetate	44	
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a> oraz <a href="http://blackboxrx.com">blackboxrx.com</a>	fingolimod	40	30.08.2012
	interferon beta	133	
	natalizumab	73	

Baza	Strategia	Wynik	Data ostatniego wyszukiwania
	glatiramer acetate	36	
<b>National Institutes of Health</b> www.clinicaltrials.gov	fingolimod AND multiple sclerosis	34	30.08.2012
<b>Current Controlled Trials Register</b> http://www.controlled-trials.com/	fingolimod	0	30.08.2012
<b>NGC</b> (National Guideline Clearinghouse) http://www.guideline.gov/	fingolimod AND multiple sclerosis	1	30.08.2012
<b>URPL</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	fingolimod	4	30.08.2012
	interferon beta	3	
	natalizumab	1	
	octan glatirameru	0	
<b>WHO</b> (World Health Organization) www.who.int	fingolimod	3	30.08.2012
	interferon beta	143	
	natalizumab	14	
	glatiramer acetate	7	

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 24.08.2012 r.

Nie przeszukiwano baz dodatkowych dla celów porównania pośredniego, ponieważ w wyniku przeszukania wymienionych dodatkowych źródeł nie odnaleziono żadnego dodatkowego badania ponad włączone do porównania bezpośredniego.

## 14.4. Publikacje włączone do analizy – ocena krytyczna

**Tabela 362.**  
**Charakterystyka badania *Saida 2012***

<i>Saida 2012</i> [16, 17, 18]				
<i>Saida 2012, Saida 2011, Kira 2011</i>				
METODYKA				
<p><b>Badanie randomizowane</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> nie</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> nie</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> nie utracono chorych z badania</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 2/5</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> nie</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA</p> <p><b>Sponsor:</b> Novartis Pharma.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Saida 2012</i> – 0 - 12 miesięcy;</li> <li><i>Kira 2011</i> – 7 - 12 miesięcy.</li> </ul> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej (<math>p=0,05</math>)</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>				
POPULACJA				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 – 60 lat;</li> <li>stwardnienie rozlane (SM) rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonalda;</li> <li>postać rzutowo-remisyjna (RRMS) lub wtórnie-postępująca (SPMS);</li> <li>przynajmniej jeden rzut w czasie ostatniego roku lub przynajmniej 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat lub przynajmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>przynajmniej 1 ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych;</li> <li>stan niepełnosprawności wg skali EDSS: 0 – 6.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obecność rozległego ogniska rdzeniowego.</li> </ul> <p>W kontynuacji badania wzięli udział chorzy, którzy ukończyli leczenie w badaniu <i>Saida 2012</i>. Wykluczono jednak chorych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego obejmującym przynajmniej 3 kręgi.</p>				
Dane demograficzne				
Charakterystyka demograficzna	Parametr	Charakterystyka chorych		
		FINGO 0,5 mg	FINGO 1,25 mg	PLC
	Liczba chorych*	57	57	57
	Wiek (lata); średnia (SD)	35,0 (9,0)	36,0 (9,3)	35,0 (8,9)

<b>Saida 2012 [16, 17, 18]</b>					
	<b>Liczba kobiet; N (%)</b>		40 (70,2)	39 (68,4)	39 (68,4)
<b>Charakterystyka kliniczna</b>	<b>Liczba chorych z postacią SM:</b>	<b>RRMS; N (%)</b>	54 (94,7)	56 (98,2)	57 (100)
		<b>SPMS; N (%)</b>	5 (5,3)	1 (1,8)	0 (0,0)
	<b>Liczba chorych z wyłącznymi objawami optyczno-rdzeniowymi; n(%)</b>		11 (19,3)	9 (15,8)	10 (17,5)
	<b>Czas od pojawienia się objawów do randomizacji (lata); średnia (SD)</b>		8,2 (6,8)	7,1 (5,3)	8,2 (7,3)
	<b>Niepełnosprawność - wynik w skali EDSS (0 – 10); średnia (SD)</b>		2,3 (1,9)	1,8 (1,7)	2,1 (1,7)
	<b>Liczba rzutów w poprzednich 2 latach; średnia (SD)</b>		2,2 (1,4)	2,3 (1,7)	2,8 (3,0)
<b>Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI)</b>	<b>Liczba chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu; n (%)</b>		33 (57,9)	29 (50,9)	33 (57,9)
	<b>Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu; średnia (SD)</b>		1,2 (2,1)	1,5 (2,3)	1,6 (3,1)
<b>INTERWENCJA</b>					
<p><b>Interwencja badana 1:</b> fingolimod 0,5 mg / dobę, p.o.  <b>Interwencja badana 2:</b> fingolimod 1,25 mg / dobę, p.o.  <b>Interwencja kontrolna:</b> placebo, raz na dobę, p.o.</p> <p>Podczas kontynuacji badania (<i>Kira 2011</i>) w wyniku wykluczenia części chorych z badania przeprowadzono rerandomizację. Wszyscy chorzy przyjmowali fingolimod w następującym rozkładzie grup:</p> <p><b>Interwencja badana 1:</b> fingolimod 0,5 mg / dobę, p.o.  <b>Interwencja badana 2:</b> fingolimod 1,25 mg / dobę, p.o.  <b>Interwencja badana 3:</b> placebo/fingolimod 0,5 mg / dobę, p.o.  <b>Interwencja badana 4:</b> placebo/fingolimod 1,25 mg / dobę, p.o.</p>					
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy;</li> <li>• odsetek chorych bez nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy;</li> <li>• odsetek chorych bez nowych ognisk zapalnych stwierdzanych za pomocą MRI w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy;</li> <li>• średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy;</li> <li>• średnia liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy;</li> <li>• odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu choroby w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy;</li> <li>• odsetek chorych, u których wystąpił zgon w okresie 0-6 miesięcy i 7-12 miesięcy;</li> <li>• profil bezpieczeństwa w okresie 0-6 miesięcy, 7-12 miesięcy i 0-12 miesięcy.</li> </ul>					

\*w kontynuacji badania wzięło udział 143 chorych; FINGO 0,5 mg przyjmowało 74 osoby (w tym 27 wcześniej przyjmujących PLC), FINGO 1,25 mg przyjmowało 69 osób (w tym 23 wcześniej przyjmujące PLC)

Źródło: opracowanie własne



**Tabela 363.**  
**Charakterystyka badania FREEDOMS 2010**

FREEDOMS 2010 [19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 24, 36]				
Devonshire 2012, Havrdova 2011, Hohlfeld 2010, Hughes 2010, Kappos 2010a, Kappos 2010b, Kappos 2012, Kremenchutzky 2011, Radue 2012, von Rosenstiel 2010				
METODYKA				
<p><b>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe.</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak: randomizacja ze stratyfikacją względem miejsca zamieszkania, metodą blokową (bloki po 6 osób).</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne.</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> tak: placebo o identycznym wyglądzie jak fingolimod; przydziału do grup nie znali chorzy, lekarze, personel, osoba oceniająca wyniki i statystyk.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak: z badania utracono 96/429 (22,4%) chorych z grupy fingolimodu 1,25 mg, 56/425 (13,2%) chorych z grupy fingolimodu 0,5 mg oraz 86/418 (20,6%) chorych z grupy placebo; łącznie utracono 238/1272 (18,7%) chorych.</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak.</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 4/5.</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA.</p> <p><b>Sponsor:</b> Novartis Pharma.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 138.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 24 miesiące.</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej(p= 0,05)</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>				
POPULACJA				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 – 55 lat;</li> <li>rzutowo–remisyjne stwardnienie rozsiane (RRSM) rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonald’a;</li> <li>przynajmniej jeden rzut w czasie ostatniego roku;</li> <li>przynajmniej 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat;</li> <li>stan niepełnosprawności wg skali EDSS: 0 – 5,5.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rzut choroby w czasie 30 dni przed randomizacją;</li> <li>terapia kortykosteroidami w czasie 30 dni przed randomizacją;</li> <li>terapię zawierające IFN beta lub octan glatirameru nie ukończone przynajmniej 3 miesiące przed badaniem;</li> <li>aktywne infekcje;</li> <li>obrzęk płamki żółtej ocznej;</li> <li>immunosupresja innymi lekami lub spowodowana chorobą;</li> <li>współistniejące, klinicznie istotne choroby układowe.</li> </ul>				
Parametr		Charakterystyka chorych		
		FINGO 0,5 mg	FINGO 1,25 mg	PLC
Charakterystyka demograficzna	Liczba chorych	425	429	418
	Wiek (lata)	<ul style="list-style-type: none"> <li>średnia (SD)</li> <li>mediana (zakres)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>36,6 (8,8)</li> <li>36 (18 – 55)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>37,4 (8,9)</li> <li>38 (17 – 55)</li> </ul>

<b>FREEDOMS 2010 [19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 24, 36]</b>					
	<b>Liczba kobiet; N (%)</b>	296 (69,6)	295 (68,8)	298 (71,3)	
<b>Charakterystyka kliniczna</b>	<b>Czas od pojawienia się objawów do randomizacji (lata)</b> • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 8,0 (6,6) • 6,6 (0 – 35)	• 8,4 (6,9) • 6,9 (0 – 37)	• 8,1 (6,4) • 7,0 (0 – 32)	
	<b>Liczba rzutów</b>	<b>w poprzednim roku</b> • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 1,5 (0,8) • 1 (0 – 5)	• 1,5 (0,8) • 1 (0 – 6)	• 1,4 (0,7) • 1 (0 – 6)
		<b>w poprzednich 2 latach</b> • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 2,1 (1,1) • 2 (1 – 11)	• 2,1 (1,3) • 2 (1 – 10)	• 2,2 (1,2) • 2 (1 – 10)
	<b>Niepełnosprawność - wynik w skali EDSS (0 – 10)</b> • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 2,3 (1,3) • 2 (0 – 5,5)	• 2,4 (1,4) • 2 (0 – 5,5)	• 2,5 (1,3) • 2 (0 – 5,5)	
	<b>Brak wcześniejszego leczenia modyfikującego przebieg choroby; N (%)</b>	244 (57,4)	259 (60,4)	249 (59,6)	
<b>Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI)</b>	<b>Brak ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu; N (%)</b>	263 (62,0)	257 (60,6)	262 (63,0)	
	<b>Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T<sub>1</sub> zależnych</b> • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 1,6 (5,6) • 0 (0 – 84)	• 1,8 (4,7) • 0 (0 – 50)	• 1,3 (2,9) • 0 (0 – 26)	
	<b>Objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T<sub>2</sub> zależnych – mm<sup>3</sup></b> • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 6 128 (7 623) • 3 303 (0 – 47 148)	• 6 829 (8 491) • 3 557 (0 – 47,734)	• 6 162 (7 085) • 3 416 (0 – 37,148)	
	<b>Objętość hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu na obrazach T<sub>1</sub> zależnych – mm<sup>3</sup></b> • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 1 898 (2 854) • 814 (0 – 22 378)	• 2 114 (3 220) • 860 (0 – 25,886)	• 1 962 (3 131) • 811 (0 – 20,956)	
	<b>Znormalizowana objętość mózgu – ml</b> • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 1 521 (83) • 1 529 (1 144 – 1 734)	• 1 511 (86) • 1 515 (1 217 – 1 764)	• 1 512 (85) • 1 515 (1 230 – 1 723)	
<b>INTERWENCJA</b>					
<b>Interwencja badana 1:</b> fingolimod 0,5 mg / dobę, p.o. <b>Interwencja badana 2:</b> fingolimod 1,25 mg / dobę, p.o. <b>Interwencja kontrolna:</b> placebo, raz na dobę, p.o.					
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>					

**FREEDOMS 2010 [19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 24, 36]**

- Średnia roczna częstość rzutów (ARR; ang. annualized relapse rate), obliczona na podstawie 24 miesięcy leczenia:
  - wynik dla całej grupy;
  - wynik dla podgrupy chorych wcześniej nieleczonych;
  - wynik dla podgrupy chorych wcześniej leczonych.
- odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu choroby w okresie 24 miesięcy;
- średnia liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 24 miesięcy;
- średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w okresie 24 miesięcy;
- odsetek chorych bez nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 24 miesięcy;
- odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w okresie 6 miesięcy;
- odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w okresie 12 miesięcy;
- odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w okresie 24 miesięcy;
- średnia zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych po 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (%);
- średnia zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych po 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (%);
- średnia zmiana objętości mózgu po 6 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (%);
- średnia zmiana objętości mózgu po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowych (%);
- średnia zmiana objętości mózgu między 12 a 24 miesiącem obserwacji w stosunku do wartości początkowych (%);
- średnia zmiana objętości mózgu po 24 miesiącach obserwacji w stosunku do wartości początkowych (%);
- odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach;
- odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 6 miesiącach;
- średnia zmiana wyniku w skali EDSS po 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowych;
- średnia zmiana wyniku w skali MSFC po 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowych;
- odsetek chorych utraconych z badania ogółem w okresie 24 miesięcy;
- odsetek chorych utraconych z badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego w okresie 24 miesięcy;
- odsetek chorych, u których wystąpił zgon w okresie 24 miesięcy;
- profil bezpieczeństwa w okresie 0-24 miesięcy

W analizie uwzględniono tylko wyniki dotyczące porównania fingolimodu z placebo w dawce 0,5 mg.

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 364.**  
**Charakterystyka badania TRANSFORMS 2010**

<b>TRANSFORMS 2010 [27, 28, 29, 30, 31, 33, 32]</b>
<b>Cohen 2010, Cohen 2011, Cohen 2010a, Havrdova 2011, Kappos 2009, Khatri 2011a, Khatri 2011b, Khatri 2012</b>
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe.</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak: randomizacja ze stratyfikacją względem miejsca zamieszkania, metodą blokową (bloki po 6 osób), przydział do grup odbywał się przy pomocy systemu interaktywnego odpowiedzi głosowej.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> podwójne, dodatkowo zastosowano maskowanie</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> tak: stosowano placebo w celu maskowania, kapsułki, strzykawki i opakowania dla były nie do odróżnienia; chorzy zostali poinstruowani by miejsce podania leku i.m. było zakryte i by nie omawiali działań niepożądanych jakich doświadczali; przydziału do grup nie znali chorzy, lekarze, personel, osoba oceniająca wyniki i statystyk.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b></p> <p>tak: z badania TRANSFORMS utracono 51/426 (12,0%) chorych z grupy fingolimodu 1,25 mg, 31/398 (7,8%) chorych z grupy fingolimodu 0,5 mg oraz 45/386 (11,7%) chorych z grupy IFN beta-1a; łącznie utracono 127/1210 (10,5%) chorych;</p> <p>z przedłużenia badania TRANSFORMS utracono 38/319 (11,9%) chorych z grupy fingolimodu 1,25 mg, 49/330 (14,8%) chorych z grupy fingolimodu 0,5 mg, 33/176 (18,8) chorych z grupy IFN beta-1a/fingolimod 1,25 mg oraz 28/167 (16,8%) chorych z grupy IFN beta-1a/fingolimod 0,5 mg; łącznie utracono 148/992 (10,5%) chorych.</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak.</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5.</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA.</p> <p><b>Sponsor:</b> Novartis Pharma.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 172.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TRANSFORMS – 0 - 12 miesiąca;</li> <li>• TRANSFORMS - kontynuacja – 13 - 24 miesiąca.</li> </ul> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p = 0,05</math>.</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i></p>
<b>POPULACJA</b>
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18 – 55 lat;</li> <li>• rzutowo-remisyjne stwardnienie rozlane (RRSM) rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonalda;</li> <li>• przynajmniej jeden rzut w czasie ostatniego roku lub przynajmniej 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat;</li> <li>• stan niepełnosprawności w skali EDSS: 0 – 5,5.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rzut choroby w czasie 30 dni przed randomizacją;</li> <li>• terapia kortykosteroidami w czasie 30 dni przed randomizacją;</li> <li>• aktywne infekcje;</li> <li>• obrzęk płamki żółtej ocznej;</li> <li>• immunosupresja innymi lekami lub spowodowana chorobą;</li> <li>• współistniejące, klinicznie istotne choroby układowe.</li> </ul>

TRANSFORMS 2010 [27, 28, 29, 30, 31, 33, 32]									
Parametr		Charakterystyka chorych							
		TRANSFORMS 2010			TRANSFORMS 2010 - kontynuacja				
		FINGO 0,5 mg	FINGO 1,25 mg	IFN beta-1a i.m.	IFN beta-1a/FINGO 0,5 mg	IFN beta-1a/FINGO 1,25 mg	FINGO 0,5 mg	FINGO 1,25 mg	
Charakterystyka demograficzna	Liczba chorych	431	426	435	167	174	356	330	
	Wiek (lata) • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 36,7 (8,8) • 37 (18-55)	• 35,8 (8,4) • 36 (18-54)	• 36,0 (8,3) • 36 (18-55)	36,1 (8,6)	36,1 (8,1)	b/d	b/d	
	Liczba kobiet; N (%)	282 (65,4)	293 (68,8)	295 (67,8)	109 (65,3)	114 (65,5)	b/d	b/d	
	Liczba osób rasy białej; N (%)	404 (93,7)	404 (94,8)	408 (93,8)	b/d	b/d	b/d	b/d	
Charakterystyka kliniczna	Czas od pojawienia się objawów do randomizacji (lata) • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 7,5 (6,2) • 6 (0-34)	• 7,3 (6,0) • 6 (0-33)	• 7,4 (6,3) • 6 (0-40)	7,6 (6,5)	7,0 (6,2)	b/d	b/d	
	Liczba rzutów	w poprzednim roku • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 1,5 (1,2) • 1 (0-20)	• 1,5 (0,9) • 1 (0-7)	• 1,5 (0,8) • 1 (0-6)	b/d	b/d	b/d	b/d
		w poprzednich 2 latach • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 2,3 (2,2) • 2 (1-40)	• 2,2 (1,2) • 2 (1-8)	• 2,3 (1,2) • 2 (1-12)	2,2 (1,0)	2,2 (1,2)	b/d	b/d
	Niepełnosprawność – wynik w skali EDSS (0 – 10) • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 2,24 (1,33) • 2 (0-5,5)	• 2,21 (1,31) • 2 (0-5,5)	• 2,19 (1,26) • 2 (0-5,5)	2,2 (1,2)	2,2 (1,2)	b/d	b/d	
Poprzednie terapie	Poprzednie terapie; N (%)	238 (55,2)	249 (58,5)	245 (56,3)	b/d	b/d	b/d	b/d	
	Poprzednie terapie IFN beta; N (%)	219 (50,8)	209 (49,1)	207 (47,6)	b/d	b/d	b/d	b/d	
	Poprzednie terapie octanem glatirameru; N (%)	57 (13,2)	67 (15,7)	67 (15,4)	b/d	b/d	b/d	b/d	
	Poprzednie terapie natalizumabem; N (%)	4 (0,9)	3 (0,7)	1 (0,2)	b/d	b/d	b/d	b/d	
Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI)	Brak ognisk demielinizacyjnych oznaczanych za pomocą gadolinu; N (%)	288/427 (67,4)	270/412 (65,5)	268/425 (63,1)	b/d	b/d	b/d	b/d	
	Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>1</sub> zależnych • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 0,98 (2,81) • 0 (0-29)	• 1,49 (4,77) • 0 (0-66)	• 1,06 (2,80) • 0 (0-36)	b/d	b/d	b/d	b/d	
	Objętość ognisk	• 5170	• 5085	• 4924	b/d	b/d	b/d	b/d	

TRANSFORMS 2010 [27, 28, 29, 30, 31, 33, 32]							
demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T <sub>2</sub> zależnych (mm <sup>3</sup> ) • średnia (SD) • mediana (zakres)	(6642) • 2382 (0-46280)	(5962) • 3096 (0-38870)	(5711) • 2901 (0-38712)				
	Znormalizowana objętość mózgu (ml) • średnia (SD) • mediana (zakres)	• 1524,1 (83,9) • 1526 (1185-1862)	• 1526,2 (76,4) • 1528 (1300-1794)	• 1526 (77,9) • 1533 (1231-1762)	b/d	b/d	b/d
INTERWENCJA							
TRANSFORMS 2010				TRANSFORMS 2010 - kontynuacja			
<b>Interwencja badana 1:</b> fingolimod 0,5 mg / dobę, p.o. <b>Interwencja badana 2:</b> fingolimod 1,25 mg / dobę, p.o. <b>Interwencja kontrolna:</b> interferon beta-1a 30 µg / tydzień, i.m.				<b>Interwencja badana 1:</b> fingolimod 0,5 mg / dobę, p.o.; po przerwaniu leczenia interferonem beta-1a 30 µg / tydzień, i.m. <b>Interwencja badana 2:</b> fingolimod 1,25 mg / dobę, p.o.; po przerwaniu leczenia interferonem beta-1a 30 µg / tydzień, domięśniowo. <b>Interwencja badana 3:</b> fingolimod 0,5 mg / dobę, p.o.; jako kontynuacja leczenia stosowanego w pierwszym roku badania. <b>Interwencja badana 4:</b> fingolimod 1,25 mg / dobę, p.o.; jako kontynuacja leczenia stosowanego w pierwszym roku badania.			
PUNKTY KOŃCOWE							
TRANSFORMS 2010				TRANSFORMS 2010 - kontynuacja			
<b>Głównie oceniane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ARR – roczna częstość rzutów (ang. <i>annualized relapse rate</i>), def: liczba potwierdzonych rzutów w czasie 12 miesięcy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>u chorych nie leczonych wcześniejszą terapią modyfikującą;</li> <li>u chorych leczonych wcześniej terapią modyfikującą;</li> </ul> </li> </ul> <b>Dodatkowo oceniane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu SM po 12 miesiącach;</li> <li>odsetek chorych po 12 miesiącach:               <ul style="list-style-type: none"> <li>z 1 potwierdzonym rzutem SM;</li> <li>z 2 potwierdzonymi rzutami SM;</li> <li>z powyżej 3 potwierdzonymi rzutami SM;</li> </ul> </li> <li>liczba nowych lub powiększonych obszarów demielinizacji na obrazach T<sub>2</sub> zależnych w MRI w 12 miesiącu;</li> <li>liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych za pomocą gadolinu na obrazach T<sub>1</sub> zależnych w badaniu MRI w 12 miesiącu;</li> <li>liczba chorych bez nowych lub powiększonych obszarów demielinizacji na obrazach T<sub>2</sub> zależnych w MRI w 12 miesiącu;</li> <li>liczba chorych bez ognisk demielinizacyjnych</li> </ul>				<b>Głównie oceniane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ARR od 12 do 24 miesiąca;</li> <li>porównanie całkowitego ARR w pierwszym i drugim roku badania w grupach, w których zmieniono interwencję z IFN beta-1a na fingolimod 0,5 mg lub 1,25 mg:               <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowite ARR w grupie obliczane było jako całkowita liczba potwierdzonych rzutów w grupie podzielona przez całkowitą liczbę dni badania dla każdego chorego w danej grupie oraz pomnożona przez 365,25:                   <math display="block">\frac{\text{całkowite ARR w grupie}}{\text{liczba dni badania}} \cdot 365,25</math> </li> <li>porównanie całkowitego ARR wewnątrz grupy (0 – 12 vs 13 – 24 miesiące);</li> </ul> </li> </ul> <b>Dodatkowo oceniane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>łączna liczba nowych lub powiększonych obszarów demielinizacji na obrazach T<sub>2</sub> zależnych w MRI od 13 do 24 miesiąca;</li> <li>liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych za pomocą gadolinu na obrazach T<sub>1</sub> zależnych w badaniu MRI od 13 do 24 miesiąca;</li> <li>odsetek chorych bez nowych lub powiększonych obszarów demielinizacji na</li> </ul>			

<b>TRANSFORMS 2010 [27, 28, 29, 30, 31, 33, 32]</b>	
<p>oznaczanych za pomocą gadolinu na obrazach T<sub>1</sub> zależnych w badaniu MRI w 12 miesiącu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczanych za pomocą gadolinu na obrazach T<sub>1</sub> zależnych w badaniu MRI w 12 miesiącu</li> <li>• zmiany w objętości hiperintensywnych ognisk demielinizacyjnych (w T<sub>2</sub> zależnych obrazach MRI) od rozpoczęcia badania do 12 miesiąca;</li> <li>• zmiany w objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych (w T<sub>1</sub> zależnych obrazach MRI) od rozpoczęcia badania do 12 miesiąca;</li> <li>• zmiany w objętości mózgu od rozpoczęcia badania do 12 miesiąca;</li> <li>• odsetek chorych bez potwierdzonego postępu niepełnosprawności;</li> <li>• zmiany wartości w skali EDSS od rozpoczęcia badania do 12 miesiąca;</li> <li>• zmiany wartości w skali MSFC od rozpoczęcia badania do 12 miesiąca;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>obrazach T<sub>2</sub> zależnych w MRI od 13 do 24 miesiąca;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych bezognisk demielinizacyjnych oznaczanych za pomocą gadolinu na obrazach T<sub>1</sub> zależnych w badaniu MRI od 13 do 24 miesiąca;</li> <li>• ocena zmian ognisk demielinizacyjnych w MRI w okresach 0 – 12 miesięcy i 13 – 24 miesiące lub w miesiącu 12 i 24 w grupach, w których IFN beta-1a został zastąpiony fingolimodem.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 365.**  
**Charakterystyka badania AFFIRM 2006**

<b>AFFIRM 2006</b>				
<b>Polman 2006, Havrdova 2009 [44, 43]</b>				
<b>METODYKA</b>				
<p><b>Badanie randomizowane, prospektywne.</b>  <b>Opis metody randomizacji:</b> randomizacja przy użyciu komputerowej generacji trzech bloków, identyfikacja odbyła się przy pomocy systemu interaktywnego rozpoznawania głosu.  <b>Zaślepienie:</b> podwójne.  <b>Opis metody zaślepienia:</b> lekarze oceniający wyniki i chorzy byli od siebie odizolowani, nie opisano natomiast metody zaślepienia chorych  <b>Opis utraty chorych z badania:</b>            z badania utracono 83 chorych (8,8%), 75 chorych w grupie natalizumabu, natomiast 8 w grupie PLC.            39 chorych zaprzestało stosowania interwencji, jednak ukończyło założony w badaniu okres obserwacji, 3 chorych przydzielonych do grupy otrzymującej PLC nie rozpoczęło terapii, nie uwzględniono tych chorych w analizie bezpieczeństwa  <b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak.  <b>Skala Jadad:</b> 4/5.  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA.  <b>Sponsor:</b> Biogen Idec and Elan Pharmaceuticals.  <b>Liczba ośrodków:</b> 99.  <b>Okres obserwacji:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Polman 2006:</i> 24 miesiące;</li> <li>• <i>Havrdova 2009:</i> 24 miesiące.</li> </ul> <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p = 0,05</math>.  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>				
<b>POPULACJA</b>				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18 – 50 lat;</li> <li>• rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (RRSM) sklasyfikowane przy pomocy kryteriów MacDonald;</li> <li>• zmiany demielinizacyjne stwierdzone przy badaniu MRI;</li> <li>• przynajmniej jeden nawrót w czasie ostatniego roku;</li> <li>• stan niepełnosprawności w skali EDSS: 0 – 5.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowanie pierwotnie postępującego SM, wtórnie postępującego SM lub postępująco-rzutowego SM;</li> <li>• nawrót choroby w czasie 50 dni przed randomizacją;</li> <li>• terapie zawierające cyklofosamid lub mitoksantron w czasie ostatniego roku;</li> <li>• terapie zawierające IFN beta, octan glatirameru, cyklosporynę, azatioprynę, metotreksat lub immunoglobuliny i.v. w czasie ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>• terapie zawierające IFN beta lub octan glatirameru stosowane przez okres dłuższy niż 6 miesięcy.</li> </ul>				
Parametr		Charakterystyka chorych		
		NAT	PLC	
Charakterystyka demograficzna	Liczba chorych	627	315	
	Wiek (lata)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia (SD)</li> <li>• zakres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 36,7 (7,8)</li> <li>• 19 - 50</li> </ul>	
	Liczba kobiet; N (%)	449 (72)	211 (67)	
	Liczba osób rasy białej; N (%)	603 (96)	296 (94)	
Charakterystyka kliniczna	Ocena wg kryteriów diagnostycznych MacDonal d; N (%)	≥ 2 rzuty, ≥ 2 og. dem.	528 (84)	261 (83)
		≥ 2 rzuty, 1 og. dem.	72 (11)	40 (13)
		1 rzut, ≥ 2 og. dem.	18 (3)	10 (3)
		1 rzut, 1 og. dem.	9 (1)	4 (1)



AFFIRM 2006				
		<b>Czas od pojawienia się objawów do randomizacji (lata); mediana (zakres)</b>	5 (0 – 34)	6 (0 – 33)
<b>Poprzednie terapie</b>	<b>IFN beta-1a (i.m. lub s.c.)</b>		23 (4)	11 (3)
	<b>IFN beta-1b</b>		11 (2)	6 (2)
	<b>Octan glatirameru</b>		19 (3)	9 (3)
<b>Liczba nawrotów w poprzednim roku; N (%)</b>	<b>0</b>		6 (<1)	6 (2)
	<b>1</b>		368 (59)	180 (57)
	<b>2</b>		197 (31)	102 (32)
	<b>≥ 3</b>		56 (9)	27 (9)
<b>Liczba nawrotów w poprzednim roku;</b>				
• średnia (SD)			• 1,53 (0,91)	• 1,5 (0,77)
• zakres			• (0 – 12)	• (0 – 5)
<b>Niepełnosprawność – wynik w skali EDSS (0 – 10); N (%)</b>	<b>0</b>		31 (5)	18 (6)
	<b>1 – 1,5</b>		179 (29)	94 (30)
	<b>2 – 2,5</b>		208 (33)	103 (33)
	<b>3 – 3,5</b>		130 (21)	63 (20)
	<b>4 – 4,5</b>		60 (10)	28 (9)
	<b>5</b>		17 (3)	7 (2)
	<b>≥ 5,5</b>		2 (≥ 1)	2 (< 1)
<b>Niepełnosprawność – wynik w skali EDSS (0 – 10)</b>				
• średnia (SD)			• 2,3 (1,2)	• 2,3 (1,2)
• zakres			• 0 - 6	• 0 - 6
<b>Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI)</b>	<b>Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu; N (%)</b>	<b>0</b>	307 (49)	170 (54)
		<b>1</b>	115 (18)	55 (17)
		<b>2</b>	66 (11)	24 (8)
		<b>3</b>	38 (6)	18 (6)
		<b>≥ 4</b>	100 (16)	46 (15)
		<b>Brak danych</b>	1 (< 1)	2 (< 1)
<b>Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu</b>				
• średnia (SD)			• 2,2 (4,7)	• 2 (4,8)
• zakres			• 0 - 36	• 0 - 39
<b>Liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych na obrazach T<sub>2</sub> zależnych</b>	<b>&lt; 9</b>		29 (5)	15 (5)
	<b>≥ 9</b>		597 (95)	299 (95)
	<b>Brak danych</b>		1 (< 1)	1 (< 1)
<b>INTERWENCJA</b>				
<b>Interwencja badana:</b> natalizumab 300 mg / 4 tygodnie i.v				
<b>Interwencja kontrolna:</b> placebo				
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>				
<b>W pierwszym roku</b>	<b>Głównie oceniane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość rzutów (ang. <i>rate of clinical relapse</i>).</li> </ul> <b>Dodatkowo oceniane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba nowych lub powiększonych hiperintensywnych obszarów demielinizacji na obrazach T<sub>2</sub> zależnych w MRI w 12 miesiącu;</li> <li>• liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych za pomocą gadolinu;</li> <li>• stosunek chorych u których stwierdzono ogniska demielinizacyjne oznaczane za pomocą gadolinu do chorych u których tych zmian nie stwierdzono.</li> </ul>			
<b>W drugim roku</b>	<b>Głównie oceniane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skumulowane prawdopodobieństwo długotrwałej progresji upośledzenia, definiowanej jako wzrost w punktacji skali EDSS o przynajmniej 1 z 1 i o przynajmniej 1,5 z 0 i utrzymujący się przez 12 tygodni.</li> </ul> <b>Dodatkowo oceniane:</b>			

<b>AFFIRM 2006</b>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• częstość rzutów (ang. <i>rate of clinical relapse</i>);</li><li>• objętość ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T<sub>2</sub> zależnych;</li><li>• liczba nowych hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych na obrazach T<sub>1</sub> zależnych;</li><li>• progresja upośledzenia oceniana za pomocą MSFC.</li></ul>

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 366.**  
**Charakterystyka badania Johnson 1995**

<i>Johnson 1995, Johnson 1998, Ge 2000, Liu 2000</i> [38, 39, 37, 40]		
<b>METODYKA</b>		
<p><b>Badania randomizowane, prospektywne.</b>  <b>Opis metody randomizacji:</b> przy pomocy centralnego programu randomizacji.  <b>Zaślepienie:</b> podwójne  <b>Opis metody zaślepienia:</b> lekarze oraz pielęgniarki nie zostali poinformowani o tym która część chorych otrzymuje PLC, nie opisano natomiast na czym polegało zaślepienie chorych  <b>Opis utraty chorych z badania:</b>            w grupie otrzymującej GA utracono 19 (15,0%) chorych: 3 chore zakończyły udział w badaniu z powodu ciąży, 1 chory z powodu progresji choroby, 2 chorych zakończyło udział w badaniu z powodu ciężkich działań niepożądanych; 3 kolejnych zakończyło udział z powodu przemijających, samoistnych reakcji ustrojowych;            w grupie PLC utracono 17 (13,5%) chorych: 2 chorych nie zastosowało się do protokołu badania, 1 chory zakończył udział z powodu przemijających, samoistnych reakcji ustrojowych.            Nie podano przyczyny utraty pozostałych chorych.  <b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak.  <b>Skala Jadad:</b> 4/5.  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA.  <b>Sponsor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Johnson 1995:</i> Teva Pharmaceutical, Ltd, Petah Tiqva, Israel;</li> <li>• <i>Johnson 1998:</i> Federal Food and Drugs Administration Orphan Drug Program, The National Multiple Sclerosis Society, Teva Pharmaceutical, Ltd, Petah Tiqva, Israel;</li> <li>• <i>Ge 2000:</i> Teva Pharmaceutical, Ltd, Petah Tiqva, Israel;</li> <li>• <i>Liu 2000:</i> brak danych.</li> </ul> <p><b>Liczba ośrodków:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Johnson 1995, Johnson 1998, Ge 2000, Liu 2000:</i> 11;</li> <li>• <i>Ge 2000:</i> 1.</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Johnson 1995:</i> 24 miesiące;</li> <li>• <i>Johnson 1998:</i> 11 miesięcy;</li> <li>• <i>Ge 2000:</i> 24 miesiące;</li> <li>• <i>Liu 2000:</i> 24 miesiące.</li> </ul> <p><b>Analiza statystyczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Johnson 1995, Johnson 1998, Ge 2000:</i> brak danych;</li> <li>• <i>Liu 2000:</i> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>.</li> </ul> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority.</i></p>		
<b>POPULACJA</b>		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18 – 45 lat;</li> <li>• co najmniej 2 nawroty w czasie ostatnich 2 lat, pierwszy nawrót przynajmniej rok przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• stan niepełnosprawności w skali EDSS: 0 – 5;</li> <li>• stabilność neurologiczna;</li> <li>• brak terapii kortykosteroidami przez co najmniej 30 dni przed badaniem.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsza terapia octanem glatirameru, immunosupresyjna terapia zawierająca azatioprynę, cyklofosfamid lub cyklosporynę oraz napromienianie węzłów chłonnych</li> <li>• ciąża i laktacja;</li> <li>• cukrzyca insulinozależna;</li> <li>• pozytywny wynik testu na HIV lub HTLV-I;</li> <li>• choroba z Lyme;</li> <li>• przyjmowanie aspiryny lub w sposób ciągły niesteroidowych leków przeciwzapalnych podczas trwania badania.</li> </ul>		
Parametr	Charakterystyka chorych	
	GA	PLC
⊗ ⊕	<b>Liczba chorych</b>	125
		126

<b>Johnson 1995, Johnson 1998, Ge 2000, Liu 2000 [38, 39, 37, 40]</b>			
	<b>Wiek (lata); średnia (SD)</b>	34,6 (6)	34,3 (6,5)
	<b>Liczba kobiet; N (%)</b>	88 (70,4)	96 (76,2)
	<b>Liczba osób rasy białej; N (%)</b>	118 (94,4)	118 (93,6)
	<b>Liczba osób innej rasy; N (%)</b>	7 (5,6)	8 (6,3)
<b>Charakterystyka kliniczna</b>	<b>Czas od pojawienia się objawów do randomizacji (lata); średnia (SD)</b>	7,3 (4,9)	6,6 (5,1)
	<b>Niepełnosprawność – wynik w skali EDSS (0 – 10); średnia (SD)</b>	2,8 (1,2)	2,4 (1,3)
	<b>Niewydolność ruchowa w skali AMBULATION INDEX; średnia (SD)</b>	1,2 (1)	1,1 (0,9)
	<b>Liczba nawrotów w poprzednich dwóch latach; N</b>	2,9 (1,3)	2,9 (1,1)
W publikacji Ge 2000 badana była próba włączona w University of Pennsylvania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 23 kobiety i 4 mężczyzn;</li> <li>• 14 w grupie GA, 13 w grupie placebo;</li> <li>• czas od pojawienia się objawów do randomizacji: 1 – 17 lat;</li> <li>• niepełnosprawność – w skali EDSS (0 – 10): 1 – 5.</li> </ul>			
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Interwencja badana:</b> octan glatirameru 20 mg / dobę, s.c., samodzielne wstrzykiwanie. <b>Interwencja kontrolna:</b> placebo			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<b>Głównie oceniane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia liczba nawrotów w czasie 24 miesięcy, definiowane jako pojawienie się po raz pierwszy lub kolejny jednego zaburzenia neurologicznego utrzymującego się przynajmniej 48 godzin;</li> <li>• ARR (roczna częstość rzutów);</li> <li>• zaobserwowane nawroty po 24 miesiącach.</li> </ul> <b>Dodatkowo oceniane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosunek chorych wolnych od nawrotów do chorych u których wystąpił nawrót;</li> <li>• czas od rozpoczęcia terapii do pierwszego nawrotu;</li> <li>• liczba nawrotów u jednego chorego;</li> <li>• stosunek chorych z długotrwałą progresją definiowaną jako wzrost o przynajmniej 1 punkt w skali EDSS utrzymujący się przynajmniej 3 miesiące do chorych wolnych od progresji;</li> <li>• zmiana średniej wartości EDSS między grupami .</li> </ul>			

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 367.**  
**Charakterystyka badania *Bornstein 1987***

<i>Bornstein 1987</i> [41]				
METODYKA				
<p><b>Badanie randomizowane, prospektywne.</b>  <b>Opis metody randomizacji:</b> brak.  <b>Zaślepienie:</b> podwójne.  <b>Opis metody zaślepienia:</b> nie  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> nie opisano utraty chorych z badania  <b>Wyniki dla populacji ITT:</b> nie.  <b>Skala Jadad:</b> 3/5.  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA.  <b>Sponsor:</b> National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, National Institutes of Health.  <b>Liczba ośrodków:</b> brak danych.  <b>Okres obserwacji:</b> 24 miesiące.  <b>Analiza statystyczna:</b> brak danych.  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>				
POPULACJA				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 20 – 35 lat;</li> <li>zdiagnozowane kryteriami diagnostycznymi stwardnienie rozsiane;</li> <li>częstość nawrotów ponad przeciętną;</li> <li>przynajmniej 2 nawroty w czasie ostatnich 2 lat;</li> <li>stan niepełnosprawności w skali EDSS <math>\leq 6</math>;</li> <li>prawidłowo funkcjonujące: układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, układ czuciowy, jelita, pęcherz moczowy, wzrok oraz stan umysłowy.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak dokumentacji;</li> <li>stan psychiczny mogący zaburzać wyniki badania;</li> <li>zmiana formy stwardnienia rozsianego;</li> <li>zbyt duża odległość od ośrodka;</li> <li>ciąża.</li> </ul>				
Parametr		Charakterystyka chorych		
		GA	PLC	
Charakterystyka demograficzna	Liczba chorych	25	23	
	Wiek (lata)	30	31,1	
	Liczba kobiet; N	14	13	
	Liczba osób rasy białej; N	23	23	
	Liczba osób rasy czarnej lub brązowej; N	2	0	
Charakterystyka kliniczna	Czas od pojawienia się objawów do randomizacji (lata)		4,9	6,4
	Niepełnosprawność – wynik w skali EDSS (0 – 10); N	0 - 2	13	10
		3 - 4	5	7
		5 - 6	7	6
	Średni stopień niepełnosprawności		2,9	3,1

<b>Bornstein 1987 [41]</b>			
	<b>Liczba nawrotów w poprzednich dwóch latach</b>	3,8	3,9
<b>INTERWENCJA</b>			
<b>Interwencja badana:</b> GA 20 mg / dobę, samodzielne wstrzyknięcia			
<b>Interwencja kontrolna:</b> placebo			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<ul style="list-style-type: none"><li>• zmiany stopnia niepełnosprawności w skali EDSS w czasie 2 lat;</li><li>• profil bezpieczeństwa.</li></ul>			

*Źródło:* opracowanie własne

**Tabela 368.**  
**Charakterystyka badania IFNB MS Group 1993**

IFNB MS Group 1993 [53, 54, 55, 56, 57]				
METODYKA				
<p><b>Badanie randomizowane, prospektywne.</b>  <b>Opis metody randomizacji:</b> brak.  <b>Zaślepienie:</b> podwójne.  <b>Opis metody zaślepienia:</b> zaślepienie dotyczyło lekarzy oceniających lek jak i chorych, jednak większość chorych odgadła jaką interwencję otrzymuje  <b>Opis utraty chorych z badania:</b>            IFN beta-1b 1,6 MIU s.c.: łącznie utracono 57 (45,6%) chorych; 4 z powodu nadużywania steroidów, 9 z powodu pogorszenia stanu zdrowia w ocenie chorego, 1 z powodu pogorszenia stanu zdrowia w ocenie lekarza, 3 z powodu nie stosowania się do protokołu badania lub zaginięcia wyników, 1 z powodu naruszenia miejsca wlewu leku, 1 z powodu ciąży, 7 z powodu działań niepożądanych, 15 z innych powodów, 15 zdecydowało o zakończeniu udziału w badaniu, 1 z powodu samobójstwa.            IFN beta-1b 8 MIU s.c.: łącznie utracono 48 (38,7%) chorych; 2 z powodu nadużywania steroidów, 8 z powodu pogorszenia stanu zdrowia w ocenie chorego, 5 z powodu pogorszenia stanu zdrowia w ocenie lekarza, 4 z powodu nie stosowania się do protokołu badania lub zaginięcia wyników, 1 z powodu naruszenia miejsca wlewu leku, 1 z powodu ciąży, 11 z powodu działań niepożądanych, 5 z innych powodów, 11 zdecydowało o zakończeniu udziału w badaniu.            placebo: łącznie utracono 49 (39,8%) chorych; 14 z powodu nadużywania steroidów, 2 z powodu stosowania niedozwolonych leków, 5 z powodu pogorszenia stanu zdrowia w ocenie chorego, 1 z powodu pogorszenia stanu zdrowia w ocenie lekarza, 3 z powodu nie stosowania się do protokołu badania lub zaginięcia wyników, 1 z powodu naruszenia miejsca wlewu leku, 1 z powodu ciąży, 7 z powodu działań niepożądanych, 5 z innych powodów, 12 zdecydowało o zakończeniu udziału w badaniu.  <b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak.  <b>Skala Jadad:</b> 4/5.  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA.  <b>Sponsor:</b> brak danych.  <b>Liczba ośrodków:</b> 11.  <b>Okres obserwacji:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paty 1993a: 1 - 2 lata;</li> <li>• Paty 1993b: 2 - 3 lata;</li> <li>• Sibley 1995: 3 - 5 lat;</li> <li>• Zhao 2000: 1 – 5 lat.</li> </ul> <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p = 0,05</math>.  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>				
POPULACJA				
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinicznie zdefiniowane stwardnienie rozlane trwające dłużej niż rok;</li> <li>• wiek 18 – 50 lat;</li> <li>• stan niepełnosprawności w skali EDSS: 0 – 5,5;</li> <li>• przynajmniej 2 ostre rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat;</li> <li>• stabilna klinicznie choroba oraz brak hormonu adrenokortykotropowego lub prednizonu w poprzednich terapiach przez co najmniej 30 dni przed badaniem.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze terapie zawierające azatioprynę lub cyklofosamid.</li> </ul>				
Parametr		Charakterystyka chorych		
		IFN beta-1b 1,6 MIU s.c.	IFN beta-1b 8 MIU s.c.	PLC
Charakterystyka demograficzna	Liczba chorych	125	124	123
	Liczba kobiet; N	85	86	88
	Liczba osób rasy białej; N	116	116	116
	Wiek (lata); średnia (SEM)	35,3 (0,7)	35,2 (0,6)	36 (0,6)

<b>IFNB MS Group 1993 [53, 54, 55, 56, 57]</b>				
<b>Charakterystyka kliniczna</b>	<b>Wiek, w którym zdiagnozowano RRSM (lata); średnia (SEM)</b>	30,6 (0,7)	30,5 (0,6)	32,1 (0,6)
	<b>Czas od pojawienia się objawów do randomizacji (lata); średnia (SEM)</b>	4,7 (0,4)	4,7 (0,4)	3,9 (0,3)
	<b>Niepełnosprawność – wynik w skali EDSS (0 – 10); średnia (SEM)</b>	2,9 (0,1)	3 (0,1)	2,8 (0,1)
	<b>Ciężkość zaostrzenia w skali Numerical Rating Scale; średnia (SEM)</b>	80,8 (1,1)	80,6 (1,0)	81 (1,0)
	<b>Rzuty w czasie ostatnich 2 lat; średnia (SEM)</b>	3,3 (0,1)	3,4 (0,2)	3,6 (0,1)
	<b>Ostatni rzut przed rozpoczęciem badania (dni) ; średnia (SEM)</b>	140,8 (10,2)	157,9 (10,8)	134,9 (10,3)
<b>INTERWENCJA</b>				
<b>Interwencja badana 1:</b> IFN beta-1b 1,6 MIU + 15 mg albuminy ludzkiej, USP + 15 mg dekstrozy s.c.				
<b>Interwencja badana 2:</b> IFN beta-1b 8 MIU + 15 mg albuminy ludzkiej, USP + 15 mg dekstrozy s.c.				
<b>Interwencja kontrolna:</b> placebo + 15 mg albuminy ludzkiej, USP + 15 mg dekstrozy s.c.				
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>				
<b>Paty 1993a, Paty 1993b</b>		<b>Sibley 1995</b>		<b>Zhao 2000</b>
<b>Głównie oceniane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ARR (ang. <i>annual exacerbation rate</i>), roczna częstość rzutów;</li> <li>stosunek chorych wolnych od rzutów do chorych u których kolejne rzuty nastąpiły.</li> </ul> <b>Dodatkowo oceniane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas do pierwszego i drugiego rzutu liczony w dniach;</li> <li>czas trwania rzutu oraz ciężkość jego zaostrzenia w skali NRS:               <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana z 0 do 7 punktów – łagodne nasilenie;</li> <li>zmiana z 8 do 14 punktów – średnie nasilenie;</li> <li>zmiany powyżej 15 punktów – ciężkie nasilenie;</li> </ul> </li> <li>zmiany w stanie niepełnosprawności w skali EDSS oraz zmiany w</li> </ul>		<b>Głównie oceniane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas, w którym stan niepełnosprawności pogarsza się o 1 punkt w skali EDSS;</li> <li>średnia zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS po 3 latach.</li> </ul> <b>Dodatkowo oceniane:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ARR (ang. <i>annual exacerbation rate</i>), roczna częstość rzutów;</li> <li>stosunek chorych wolnych od rzutów do chorych u których kolejne rzuty nastąpiły;</li> <li>ciężkość zaostrzenia w skali NRS:               <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana z 0 do 7 punktów – łagodne nasilenie;</li> <li>zmiana z 8 do 15 punktów – średnie nasilenie;</li> <li>zmiany powyżej 15 punktów – ciężkie nasilenie;</li> </ul> </li> <li>aktywność choroby</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>kumulacja aktywności og. dem. mierzona corocznie przez 5 lat.</li> </ul>



<b>IFNB MS Group 1993 [53, 54, 55, 56, 57]</b>		
zaostreniu choroby w skali NRS; <ul style="list-style-type: none"> <li>ilościowa ocena zmian chorobowych na podstawie MRI;</li> <li>aktywność choroby oceniana na podstawie MRI;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	oceniana na podstawie MRI; <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 369.**  
**Charakterystyka badania EVIDENCE 2002**

<b>EVIDENCE 2002 [45, 46, 47, 48, 49]</b>
<b>Panitch 2002, Panitch 2005, Sandberg-Wollheim 2005, Schwid 2005, Schwid 2007</b>
<b>METODYKA</b>
<p><b>Badanie randomizowane, prospektywne, międzynarodowe;</b></p> <p><b>Randomizacja, opis metodyka:</b> tak, wygenerowana komputerowo;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> pojedyncze;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> zaślepiony był badacz oceniający wyniki;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b></p> <p>interferon beta-1a 44 µg: łącznie utracono 25 (7,4%) chorych, 16 z powodu działań niepożądanych, 3 chorych zdecydowało o zakończeniu udziału w badaniu, 3 z powodu braku skuteczności, 2 z powodu ciąży, 1 z powodu zgonu w wyniku wypadku.</p> <p>interferon beta-1a 30 µg: łącznie utracono 21 (6,2%) chorych, 14 z powodu działań niepożądanych, 4 chorych zdecydowało o zakończeniu udziału w badaniu, 1 z powodu braku skuteczności, 1 przed rozpoczęciem 1 dnia badania, wyniki 1 chorego zostały zagubione.</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak;</p> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Serono Inc.;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 56;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>48 tygodni (Panitch 2002);</p> <p>co najmniej 48 tygodni, mediana 62 tygodni (Schwid 2007);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,05</math>;</p> <p><b>Podójście do testowania hipotezy:</b> <i>non-inferiority</i>.</p>
<b>POPULACJA</b>
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 18 do 55 lat;</li> <li>klinicznie potwierdzone, remisyjne stwardnienie rozlane (MS);</li> <li>stan niesprawności ruchowej w skali EDSS (ang. Expanded Disability Status Scale – rozszerzona skala niesprawności ruchowej, skala Kurtzkego) od 0 do 5,5, zdolni do przejścia 100 m bez laski;</li> <li>wystąpienie co najmniej dwóch rzutów MS w ciągu ubiegłych 2 lat;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsza terapia interferonem beta, kładrybiną, radioterapia układu chłonnego;</li> </ul>

<b>EVIDENCE 2002 [45, 46, 47, 48, 49]</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie octanem glatirameru lub cytokinami w czasie poprzednich 3 miesięcy;</li> <li>stosowanie immunoglobulin w czasie poprzednich 6 miesięcy;</li> <li>stosowanie innych terapii immunomodulujących w czasie 12 miesięcy.</li> </ul>		
<b>Dane demograficzne</b>		
<b>Parametr</b>	<b>Grupa badana (interferon beta-1a 44 µg)</b>	<b>Grupa kontrolna (interferon beta-1a 30 µg)</b>
Liczba pacjentów	339	338
Liczba kobiet (%)	254* (74,9)	253* (74,6)
Średnia wieku (zakres)	38,3 (18-55)	37,4 (18-55)
Rasa biała, n (%)	313* (92,3)	303* (89,6)
Średnia waga, kg	76,0	76,4
Średni czas trwania choroby w latach (SD)	4,0	4,1
Mediana czasu od ostatniego rzutu MS, miesiące	4,4	3,9
Mediana liczby rzutów MS w ciągu ubiegłych 2 lat	2,0	2,0
Mediana wyniku w skali EDSS	2,0	2,0
Mediana łącznej liczby aktywnych, unikalnych ognisk demielinizacyjnych	1,0	1,0
Mediana aktywnych T2-zależnych ognisk demielinizacyjnych	0	0
Mediana widocznych po podaniu gadolinu T1-zależnych ognisk demielinizacyjnych	0	0
Odsetek chorych z aktywnymi, unikalnymi ogniskami demielinizacyjnymi	55,1	54,8
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b>  <b>Interferon beta-1a</b> (Rebif®) podawano podskórną, dwa razy w tygodniu w dawce 44 µg; przez okres pierwszych 2 tygodni dawka wynosiła 8,8 µg, 22 µg przez kolejne 2 tygodnie oraz 44 µg po 4 tygodniach;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b>  <b>Interferon beta-1a</b> (Avonex®) podawano domięśniowo, raz w tygodniu w dawce 30 µg;</p> <p><b>Profilaktyka:</b> paracetamol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne podawano w celu zapobiegania objawom grypopodobnym.</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		

**EVIDENCE 2002 [45, 46, 47, 48, 49]****Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- odsetek chorych wolnych od rzutu MS;

**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- czas do wystąpienia pierwszego rzutu MS;
- wskaźnik ilości rzutów MS w przeliczeniu na chorego;
- średnia ilość terapii steroidowych zażytych w rzucie MS w przeliczeniu na pacjenta na rok;
- progresja choroby oceniana w skali EDSS;
- ARR (ang. *annualized relapse rate*);
- profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe w badaniu MRI:**

- liczba aktywnych ognisk demielinizacyjnych (widocznych w T2-zależnych obrazach MRI) w przeliczeniu na pacjenta na skan;
  - średnia
  - mediana
- odsetek aktywnych ognisk demielinizacyjnych (widocznych w T2-zależnych obrazach MRI) w przeliczeniu na pacjenta:
  - średnia
  - mediana
- odsetek chorych bez aktywnych zmian demielinizacyjnych (widocznych w T2-zależnych obrazach MRI).

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 370.**  
**Charakterystyka badania PRISMS 1998**

<b>PRISMS 1998</b>			
<i>Ebers 1998, Gold 2005, Li 1999 [50, 51, 52]</i>			
<b>METODYKA</b>			
<p><b>Badanie randomizowane, prospektywne, międzynarodowe;</b>  <b>Randomizacja, opis metodyka:</b> tak, wygenerowana komputerowo;  <b>Zaślepienie:</b> podwójne;  <b>Opis metody zaślepienia:</b> nie  <b>Opis utraty chorych z badania:</b>            Interferon beta-1a 22µg: łącznie utracono 22 (11,6%) chorych, 1 z powodu progresji choroby, 6 z powodu działań niepożądanych, 10 chorych zdecydowało o zakończeniu badania, 1 z powodu zgonu, 2 z innych powodów            Interferon beta-1a 44µg: łącznie utracono 19 chorych (10,3%) chorych, 9 z powodu działań niepożądanych, 6 chorych zdecydowało o zakończeniu badania, 3 z powodu ciąży, 1 z powodu naruszenia protokołu badania.            placebo: łącznie utracono 17 (10,0%) chorych, 1 z powodu progresji choroby, 2 z powodu działań niepożądanych, 10 chorych podjęło decyzję o zakończeniu udziału w badaniu, 1 z powodu zgonu, 1 z powodu ciąży.  <b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak;  <b>Skala Jadad:</b> 4/5;  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA;  <b>Sponsor:</b> Ares-Serono International SA;  <b>Liczba ośrodków:</b> 11;  <b>Okres obserwacji:</b> 48 tygodni;  <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p \leq 0,045</math>;  <b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>			
<b>POPULACJA</b>			
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 18 do 50 lat;</li> <li>stwardnienie rozsiane rzutowo-remisyjne potwierdzone klinicznie lub laboratoryjnie występująca co najmniej od roku;</li> <li>stan niesprawności ruchowej w skali EDSS (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niesprawności ruchowej, skala Kurtzkego) od 0 do 5;</li> <li>wystąpienie co najmniej jednego rzutu choroby w ciągu ubiegłych 24 miesięcy, lecz w czasie nie krótszym niż 8 tygodni od rozpoczęcia badania;</li> <li>co najmniej trzy ogniska chorobowe w obrazie MRI mózgu;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze przyjmowanie interferonu, cyklofosfamidu, lub przebyta radioterapia układu chłonnego;</li> <li>leczenie immunosupresyjne lub doświadczone w czasie ubiegłych 12 miesięcy;</li> <li>przyjmowanie kortykosteroidów w czasie krótszym niż 8 tygodni do rozpoczęcia badania;</li> <li>ciąża, laktacja;</li> <li>choroby psychiczne;</li> <li>przyjmowanie silnie działających leków;</li> </ul>			
<b>Dane demograficzne</b>			
<b>Parametr</b>	<b>Grupa badana1 (Interferon beta-1a 22µg)</b>	<b>Grupa badana2 (Interferon beta-1a 44µg)</b>	<b>Grupa kontrolna (placebo)</b>

<b>PRISMS 1998</b>			
<b>Liczba pacjentów</b>	95	98	100
<b>Liczba kobiet (%)</b>	77 (73)	72 (71)	74 (74)
<b>Średnia wieku (SD)</b>	35,4 (7,3)	35,5 (7,4)	34,9 (7,8)
<b>Średni czas trwania choroby w latach (SD)</b>	6,9 (5,1)	6,7 (5,3)	6,3 (4,7)
<b>Średnia liczba rzutów w czasie 2 lat przed rozpoczęciem badania (SD)</b>	2,4 (1,3)	2,4 (1,1)	2,4 (1,2)
<b>Średni wynik w skali EDSS (SD)</b>	2,7 (1,2)	2,6 (1,4)	2,6 (1,3)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana1:</b>  <b>Interferon beta-1a</b> podawano podskórnie, raz w tygodniu w dawce 22 µg, w postaci roztworu o objętości 0,5 ml;</p> <p><b>Interwencja badana2:</b>  <b>Interferon beta-1a</b> podawano podskórnie, raz w tygodniu w dawce 44 µg, w postaci roztworu o objętości 0,5 ml;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b>            placebo</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana unikalnych, aktywnych ognisk demielinizacyjnych widocznych na obrazach MRI po 24 tygodniach:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ogniska zobrazowane w gęstości protonowej/T2-zależnych obrazach MRI;</li> <li>○ ogniska demielinizacyjne widoczne po podaniu gadolinu w T1-zależnych obrazach MRI;</li> <li>○ łączna liczba ognisk demielinizacyjnych;</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• proporcja obrazów MRI ujawniających aktywne ogniska demielinizacyjne;</li> <li>• redukcja liczby aktywnych ognisk demielinizacyjnych zobrazowanych w gęstości protonowej/T2-zależnych obrazach MRI po 24 tygodniach;</li> <li>• mediana łącznej wartości aktywności ognisk demielinizacyjnych w gęstości protonowej/T2-zależnych obrazach MRI, definiowanych jako nowe lub powiększające się ogniska, po 48 tygodniach;</li> <li>• procentowa szansa obciążenia chorobą (całkowita powierzchnia (w mm<sup>2</sup> x 10<sup>-3</sup>) ognisk demielinizacyjnych widocznych w gęstości protonowej/T2-zależnych obrazach MRI) definiowana jako różnica BOD na początku badania i po 48 tygodniach;</li> <li>• średnia rzutów MS po 48 tygodniach;</li> <li>• procent chorych bez rzutów MS;</li> <li>• mediana dni do wystąpienia pierwszego rzutu MS;</li> <li>• procent chorych z umiarkowanymi/poważnymi rzutami MS;</li> <li>• średnia ilość terapii steroidowych w przeliczeniu na pacjenta;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>			

Źródło: opracowanie własne

## 14.5. Publikacje wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia

**Tabela 371.**
**Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów – Etap I i IV**

niewłaściwa populacja			
<i>Collins 2011</i> [74]			
niewłaściwa metodyka			
<i>Barbato 2011</i> [73]	<i>Johnson 2010</i> [79]	<i>Mercier 2009</i> [84]	<i>Schwartz 2010</i> [89]
<i>Del Santo 2011</i> [75]	<i>Leypoldt 2009</i> [80]	<i>Miron 2008</i> [85]	<i>Twiss 2009</i> [90]
<i>Friedrich 2009</i> [76]	<i>Mann 2010</i> [81]	<i>Miron 2010</i> [86]	<i>Warnke 2011</i> [91]
<i>Horga 2010</i> [77]	<i>Massberg 2006</i> [82]	<i>Montalban 2009</i> [87]	
<i>Huggins 2011</i> [78]	<i>Mehling 2008</i> [83]	<i>Payne 2007</i> [88]	

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 372.**
**Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów – Etap II**

niewłaściwa interwencja			
<i>Montalban 2011a</i> [114]	<i>Montalban 2011b</i> [115]		
niewłaściwe punkty końcowe			
<i>Kappos 2011a</i> [110]	<i>Kappos 2011b</i> [111]		
niewłaściwa metodyka			
<i>Allen 2012</i> [92]	<i>Chiba 2012</i> [100]	<i>Francis 2012</i> [106]	Nat Rev Neur. 2012 [93]
<i>Antel 2012</i> [94]	<i>Cohen 2011</i> [102]	<i>Haas 2011</i> [107]	<i>Pozzilli 2010</i> [116]
<i>Bao 2012</i> [95]	<i>Cohen 2009b</i> [101]	<i>Hartung 2010</i> [108]	<i>Radue 2012</i> [117]
<i>Barkhof 2009</i> [96]	<i>Courtney 2012</i> [103]	<i>Havrdova 2011</i> [109]	<i>Van Lokven 2011</i> [118]
<i>Barkhof 2011</i> [97]	<i>Del Santo 2012</i> [104]	<i>Mercier 2009</i> [113]	<i>Ziemssen 2012</i> [119]
<i>Calabresi 2010a</i> [98]	<i>Doggrell 2010</i> [105]	<i>McDonagh 2011</i> [112]	<i>Zintzaras 2012</i> [120]
<i>Calabresi 2010b</i> [99]			

Źródło: opracowanie własne.

**Tabela 373.**
**Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów – Etap III**

niewłaściwa populacja			
<i>Cadavid 2010</i> [133]	<i>Comi 2009</i> [142]	<i>Mancardi 1998</i> [179]	<i>Sheremata 2009</i> [224]
niewłaściwa interwencja			
<i>Clerico 2008</i> [139]	<i>Goodman 2009</i> [159]	<i>Mikol 2008</i> [183]	<i>Salama 2003</i> [219]
<i>de Seze 2000</i> [147]	<i>Metz 2004</i> [182]	<i>Pollman 2002</i> [202]	<i>Zwibel 2006</i> [244]
<i>Filippi 2006</i> [151]			
niewłaściwe punkty końcowe			
<i>Agarwal 2009</i> [121]	<i>Dalton 2004</i> [146]	<i>Munschauer 2009</i> [189]	<i>Sheremata 1999</i> [223]
<i>Arroyo 2011</i> [122]	<i>Gauthier 2009</i> [156]	<i>O'Connor 2004</i> [192]	<i>Stuve 2009</i> [227]
<i>Bendfeldt 2010</i> [127]	<i>Johnson 2005</i> [167]	<i>Putzki 2009</i> [207]	<i>Tubridy 1999</i> [231]
<i>Calabrese 2009</i> [134]	<i>Kieseier 2009</i> [172]	<i>Rovaris 2001</i> [216]	<i>Weinstein 1999</i> [235]
<i>Calabrese 2011</i> [135]	<i>Korczyn 1996</i> [173]	<i>Rovaris 2007</i> [215]	<i>Wolinsky 2002</i> [239]
<i>Dalla 2010</i> [145]	<i>Mesaros 2010</i> [181]	<i>Rudick 2007</i> [218]	<i>Ziemssen 2008</i> [242]

niewłaściwa metodyka			
<i>Balcer</i> 2011 [123]	<i>Giovannoni</i> 2009b [157]	<i>Miller</i> 2007 [188]	<i>Rovaris</i> 2002 [213]
<i>Balcer</i> 2012 [124]	<i>Giovannoni</i> 2012 [158]	<i>Miller</i> 2008 [186]	<i>Rovaris</i> 2003 [214]
<i>Bates</i> 2012 [125]	<i>Halpern</i> 2011 [160]	<i>Nikfar</i> 2010 [190]	<i>Rudick</i> 2012 [217]
<i>Belachew</i> 2011 [126]	<i>Hasford</i> 2005 [161]	<i>O'Connor</i> 2005 [191]	<i>Sanford</i> 2011 [220]
<i>Boneschi</i> 2003 [128]	<i>Healy</i> 2011 [162]	<i>O'Connor</i> 2009 [193]	<i>Schwid</i> 2007 [221]
<i>Bornstein</i> 1984 [129]	<i>Hutchinson</i> 2007 [163]	<i>Oliver</i> 2011 [194]	<i>Selmaj</i> 2011 [222]
<i>Boster</i> 2011 [130]	<i>Johnson</i> 2003 [164]	<i>Oturai</i> 2009 [195]	<i>Sindic</i> 2005 [225]
<i>Brochet</i> 2008 [131]	<i>Johnson</i> 1996 [169]	<i>Outteryck</i> 2010 [196]	<i>Stangel</i> 2009 [226]
<i>Cadavid</i> 2011 [132]	<i>Johnson</i> 2000 [166]	<i>Qizilbash</i> 2011 [209]	<i>Tedeschi</i> 2009 [228]
<i>Calabrese</i> 2012 [136]	<i>Johnson</i> 1998 [164]	<i>Qizilbash</i> 2012 [208]	<i>Tilbery</i> 2006 [229]
<i>Caon</i> 2006 [137]	<i>Kappos</i> 2010 [170]	<i>Patti</i> 2009 [197]	<i>Tremlett</i> 2008 [230]
<i>Carra</i> 2003 [138]	<i>Khan</i> 2001 [171]	<i>Pawate</i> 2012 [198]	<i>Vellinga</i> 2008 [232]
<i>Comi</i> 2001 [140]	<i>Kovarova</i> 2009 [174]	<i>Perumal</i> 2009 [199]	<i>Vlahiotis</i> 2011 [233]
<i>Comi</i> 2008 [141]	<i>La Mantia</i> 2010 [175]	<i>Phillips</i> 2006 [200]	<i>Waucquier</i> 2010 [234]
<i>Comi</i> 2010 [143]	<i>La Mantia</i> 2011 [176]	<i>Pickin</i> 2009 [201]	<i>Weinstock-Guttman</i>
<i>Csepány</i> 2009 [144]	<i>Limmroth</i> 2011 [177]	<i>Pucci</i> 2011 [203]	2012 [236]
<i>Debouverie</i> 2007 [148]	<i>Mancardi</i> 2008 [178]	<i>Putzki</i> 2010a [205]	<i>Werneck</i> 2010 [237]
<i>Devonshire</i> 2011 [149]	<i>Martinez-Martin</i> 2011	<i>Putzki</i> 2010b [206]	<i>West</i> 2010 [238]
<i>Filippi</i> 2001 [150]	[180]	<i>Putzki</i> 2009 [204]	<i>Wolinsky</i> 2001 [240]
<i>Fisher</i> 2002 [152]	<i>Milanese</i> 2005 [184]	<i>Rajagopalan</i> 2010 [210]	<i>Wynn</i> 2008 [241]
<i>Ford</i> 2006 [155]	<i>Miller</i> 1998 [185]	<i>Rami-Torrent</i> 2009 [211]	<i>Zivadinov</i> 2012 [243]
<i>Ford</i> 2010 [154]	<i>Miller</i> 2003 [187]	<i>Romeo</i> 2011 [212]	

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 374.**  
**Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów – Etap V**

niewłaściwa populacja			
<i>Andersen 2004 [245]</i> <i>Etemadifar 2007 [272]</i>	<i>Goodin 2012 [282]</i> <i>Kurne 2009 [292]</i>	<i>Mazdeh 2010 [297]</i>	<i>Wu 2007 [334]</i>
niewłaściwa interwencja			
<i>Flechter 2002 [273]</i>	<i>Mikol 2008 [299]</i>		
niewłaściwe punkty końcowe			
<i>Baum 2007 [247]</i>	<i>Graber 2007 [284]</i>	<i>Malucchi 2004 [296]</i>	<i>Pliskin 1996 [311]</i>
niewłaściwa metodyka			
<i>Barbero 2004 [246]</i> <i>Benatar 2002 [248]</i> <i>Bencsik 2002 [249]</i> <i>Bonavita 2006 [250]</i> <i>Calabrese 2012 [251]</i> <i>Calabrese 2009 [252]</i> <i>Caraccio 2005 [253]</i> <i>Carra 2003 [254]</i> <i>Cocco 2006 [255]</i> <i>Comi 2012 [256]</i> <i>Comi 2011 [258]</i> <i>Comi 2001 [257]</i> <i>Coyle 2009 [259]</i> <i>De Stefano 2012 [261]</i> <i>De Stefano 2011 [260]</i> <i>Dubois 2003 [262]</i> <i>Durelli 2000 [265]</i> <i>Durelli 2002 [266]</i> <i>Durelli 2005 [264]</i> <i>Durelli 2006 [263]</i>	<i>Ebers 2011a [267]</i> <i>Ebers 2011b [269]</i> <i>Ebers 2010 [271]</i> <i>Ebers 2009 [270]</i> <i>Ebers 1999 [268]</i> <i>Freedman 2011a [274]</i> <i>Freedman 2011b [275]</i> <i>Freedman 2005 [276]</i> <i>Galetta 2002 [277]</i> <i>Gerschlager 2000 [278]</i> <i>Gobbi 2011 [279]</i> <i>Gold 2005 [280]</i> <i>Goodin 2011 [281]</i> <i>Goodin 2006 [283]</i> <i>Haas 2005 [285]</i> <i>Hartung 1983 [286]</i> <i>Kappos 2006 [287]</i> <i>Kappos 2002 [288]</i> <i>Knobler 1993 [289]</i> <i>Koch-Henriksen 2000 [290]</i>	<i>Koch-Henriksen 2006 [291]</i> <i>Li 1999 [293]</i> <i>Liu 2002 [295]</i> <i>Limmroth 2007 [294]</i> <i>McCormack 2004 [298]</i> <i>Milanese 2005 [300]</i> <i>Milanese 1999 [301]</i> <i>Nikfar 2010 [302]</i> <i>O'Connor 2008 [303]</i> <i>Onesti 2003 [304]</i> <i>Paolillio 2002 [305]</i> <i>Patten 2001 [306]</i> <i>Patti 2006 [307]</i> <i>Patti 2009 [308]</i> <i>Paty 1994 [309]</i> <i>Paty 1993 [310]</i> <i>Plosker 2011 [312]</i> <i>Portacio 2006 [313]</i> <i>Pozzilli 1998 [314]</i>	<i>Pozzilli 2005 [315]</i> <i>Reder 2010 [316]</i> <i>Rice 2001 [317]</i> <i>Rio 2005 [318]</i> <i>Roskel 2012 [319]</i> <i>Routhuizen 1999 [320]</i> <i>Ruggieri 2003 [321]</i> <i>Russo 2004 [322]</i> <i>Sibley 1995 [323]</i> <i>Sormani 2011 [324]</i> <i>Steinberg 2010 [325]</i> <i>Traboulsee 2009 [326]</i> <i>Trojano 2003 [327]</i> <i>Trojano 2005 [328]</i> <i>Trojano 2006 [331]</i> <i>Trojano 2007 [329]</i> <i>Trojano 2009 [330]</i> <i>Uitdehaag 2011 [332]</i> <i>Wroe 2005 [333]</i> <i>Zhao 2009 [335]</i>

Źródło: opracowanie własne



## 14.6. Charakterystyka skal uwzględnionych w analizie

Zastosowanie skali oceny niepełnosprawności w każdym przypadku rozpoznania SM pozwala obiektywnie ocenić stan neurologiczny chorego. Umożliwia również ocenę tempa postępu choroby oraz ewaluację stosowanego leczenia. Skale oceny niepełnosprawności stosowane są szeroko podczas badań klinicznych jeśli nie w codziennej praktyce neurologicznej.

Jedną z wielu stosowanych skal jest złożony wskaźnik oceny funkcji w stwardnieniu rozsianym (MSFC *ang. Multiple Sclerosis Functional Composite*). Test MSFC obejmuje:

- TWT-25 (*ang. foot timed walk test*) – czas przejścia 25 stóp (7,6 m) – określający stan kończyn dolnych;
- 9 HPT (*ang. nine hole peg test*) – próba wkładania dziewięciu patyczków w otworki – określająca czynność ruchową kończyn górnych, układu piramidowego i czynności mózdzku;
- PASAT (*ang. paced auditory serial addition test*) – test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych – określający funkcje poznawcze, szczególnie zdolność koncentracji.

Przy całościowej analizie wyników poszczególnych testów należy zwrócić uwagę na fakt iż: wyższa ocena w testach chodu i wkładania patyczków oznacza pogorszenie, natomiast o pogorszeniu koncentracji świadczy niższy wynik testu PASAT. Stąd też opracowując ostateczną ocenę używa się odwrotności dwóch pierwszych wyników, tym samym ostateczny niższy wynik świadczy o większym uszkodzeniu układu nerwowego [7, 8].

Szczegółowa charakterystyka skali EDSS została przedstawiona w APD [2].

## 15. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji na podstawie schematu PICOS – Etap I .....	32
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji na podstawie schematu PICOS – Etap II .....	33
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji na podstawie schematu PICOS – Etap III .....	35
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji na podstawie schematu PICOS – Etap IV .....	36
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji na podstawie schematu PICOS – Etap V .....	37
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	42
Tabela 7. Porównanie homogeniczności populacji w badaniach <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>AFFIRM 2006</i> .....	58
Tabela 8. Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs NAT – dane ciągłe .....	59
Tabela 9. Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs NAT – dane dychotomiczne .....	60
Tabela 10. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>AFFIRM 2006</i> .....	61
Tabela 11. Porównanie homogeniczności populacji w badaniach <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>Bornstein 1987</i> .....	63
Tabela 12. Porównanie homogeniczności populacji w badaniach <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>Johnson 1995</i> .....	64
Tabela 13. Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs GA - dane ciągłe .....	65

---

Tabela 14. Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim FINGO vs GA - dane dichotomiczne.....	65
Tabela 15. Porównanie wyników dla placebo stanowiącego wspólny komparator w porównaniu pośrednim FINGO vs GA.....	66
Tabela 16. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>Bornstein 1987</i> .....	66
Tabela 17. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>Johnson 1995</i> .....	67
Tabela 18. Ocena homogeniczności populacji dla porównania badań <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>PRISMS 1998</i> (IFN beta-1a_22).....	68
Tabela 19. Porównanie homogeniczności wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim – na podstawie badań <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>PRISMS 1998</i> .....	69
Tabela 20. Porównanie homogeniczności działań niepożądanych dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim – na podstawie badań <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>PRISMS 1998</i> .....	70
Tabela 21. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>PRISMS 1998</i> (IFN beta-1a_22).....	70
Tabela 22. Porównanie homogeniczności populacji w badaniach <i>TRANSFORMS 2010</i> i <i>EVIDENCE 2002</i> .....	72
Tabela 23. Porównanie homogeniczności wyników w badaniach <i>TRANSFORMS 2010</i> i <i>EVIDENCE 2002</i> .....	73
Tabela 24. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>TRANSFORMS 2010</i> i <i>EVIDENCE 2002</i> .....	74
Tabela 25. Ocena homogeniczności populacji dla porównania badań <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>PRISMS 1998</i> (IFN beta-1a_44).....	74
Tabela 26. Porównanie homogeniczności wyników dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim – na podstawie badań <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>PRISMS 1998</i> .....	76

---

Tabela 27. Porównanie homogeniczności działań niepożądanych dla placebo stanowiącego wspólną referencję w porównaniu pośrednim – na podstawie badań <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>PRISMS 1998</i> .....	76
Tabela 28. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>PRISMS 1998</i> (IFN beta-1a_44).....	77
Tabela 29. Porównanie homogeniczności populacji w badaniach <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>IFNB MS Group 1993</i> .....	78
Tabela 30. Porównanie homogeniczności wyników w badaniach <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>IFNB MS Group 1993</i> (dane ciągłe).....	79
Tabela 31. Porównanie homogeniczności wyników w badaniach <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>IFNB MS Group 1993</i> (dane dychotomiczne).....	80
Tabela 32. Porównanie homogeniczności działań niepożądanych w badaniach <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>IFNB MS Group 1993</i> .....	80
Tabela 33. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>FREEDOMS 2010</i> i <i>IFNB MS Group 1993</i> .....	81
Tabela 34. Metodyka badań włączonych do analizy.....	84
Tabela 35. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach włączonych do analizy.....	86
Tabela 36. Charakterystyka chorych włączonych do badań.....	89
Tabela 37. Interwencje stosowane w badaniach włączonych do analizy.....	91
Tabela 38. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy oraz i ich definicje.....	94
Tabela 39. Średnia roczna częstość rzutów (ARR) w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	105
Tabela 40. Średnia roczna częstość rzutów (ARR) w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	105

---

Tabela 41. Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	107
Tabela 42. Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC (oszacowane metodą Kaplan-Meier).....	107
<b>Tabela 43. Odsetek chorych bez nowych ognisk zapalnych stwierdzanych za pomocą MRI w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i>; FINGO 0,5 mg vs PLC.....</b>	<b>109</b>
Tabela 44. Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w okresie 3 i 6, 6, 12 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	110
Tabela 45. Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	113
Tabela 46. Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	113
Tabela 47. Odsetek chorych bez nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	114
Tabela 48. Średnia liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	117
Tabela 49. Średnia liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	117
Tabela 50. Średnia zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych po 24 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych (%) na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	118

---

Tabela 51. Średnia zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych po 24 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych (%) na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	118
Tabela 52. Średnia zmiana objętości mózgu po 6, 12 i 24 miesiącach w stosunku do wartości początkowych oraz między 12 a 24 miesiącem (%) na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	120
Tabela 53. Średnia zmiana objętości mózgu po 24 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych (%) na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	120
Tabela 54. Odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 i 6 miesiącach leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	124
Tabela 55. Odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności potwierdzonego po 3 miesiącach leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	124
Tabela 56. Średnia zmiana wyniku w skali EDSS po 6 i 24 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	126
Tabela 57. Średnia zmiana wyniku w skali MSFC po 24 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	126
Tabela 58. Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	127
Tabela 59. Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania lub ukończyli badanie lecz przedwcześnie zaprzestali leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	130

---

Tabela 60. Odsetek chorych, u których wystąpił zgon w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	131
Tabela 61. Podsumowanie wyników skuteczności fingolimodu 0,5 mg względem placebo.....	134
Tabela 62. Średnia roczna częstość rzutów (ARR) w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	167
Tabela 63. Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.....	170
Tabela 64. Odsetek chorych z potwierdzonym rzutem w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. .	170
Tabela 65. Odsetek chorych bez ogniska demielinizacyjnego oznaczonego gadolinem w obrazach T1-zależnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	171
Tabela 66. Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	173
Tabela 67. Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.....	174
Tabela 68. Średnia zmiana objętości ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem w obrazach T1-zależnych (mm <sup>3</sup> ) w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	175
Tabela 69. Odsetek chorych bez nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	176
Tabela 70. Średnia liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	176

---

Tabela 71. Średnia liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.....	178
Tabela 72. Średnia zmiana objętości hiperintensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych (%) na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.....	179
Tabela 73. Średnia zmiana objętości hipointensywnych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T1-zależnych po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych (%) na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.....	179
Tabela 74. Średnia zmiana objętości mózgu po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych (%) na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	180
Tabela 75. Średnia zmiana objętości mózgu po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych (%) na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	180
Tabela 76. Odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	182
Tabela 77. Odsetek chorych bez postępu niepełnosprawności na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> – wyniki dla podgrup chorych; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m.....	182
Tabela 78. Średnia zmiana wyniku w skali EDSS po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	183
Tabela 79. Średnia zmiana wyniku w skali MSFC po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	184



---

Tabela 80. Odsetek chorych ze statusem „brak choroby” na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	185
Tabela 81. Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	185
Tabela 82. Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania lub ukończyli badanie lecz przedwcześnie zaprzestali leczenia z powodu niewystarczającego efektu terapeutycznego w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	186
Tabela 83. Odsetek chorych, u których wystąpił zgon w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. .	189
Tabela 84. Odsetek chorych z aktywną postacią choroby w okresie 12 miesięcy leczenia podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	189
Tabela 85. Podsumowanie wyników skuteczności fingolimodu 0,5 mg względem interferonu beta-1a i.m. ....	192
Tabela 86. Liczba chorych bez nowych ognisk demielinizacyjnych w okresie 9 i 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg .....	215
Tabela 87. Liczba chorych bez nowego lub powiększonego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych w okresie między 7. i 12. miesiącem leczenia oraz w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg .....	216
Tabela 88. Średnia liczba ognisk demielinizacyjnych oznaczonych gadolinem w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg ..	216
Tabela 89. Średnia liczba nowych lub powiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w okresie między 7. i 12. miesiącem leczenia oraz w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg ..	217
Tabela 90. Odsetek chorych bez potwierdzonego rzutu w okresie między 7. i 12. miesiącem leczenia oraz w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg .....	217

---

Tabela 91. Liczba chorych bez nowego lub powiększonego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg .....	218
Tabela 92. Średnia roczna częstość rzutów (ARR) w okresie 48 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg .....	219
Tabela 93. Średnia roczna częstość rzutów (ARR) w okresie 48 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg .....	219
Tabela 94. Odsetek chorych wolnych od rzutu choroby w okresie 48 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg .....	219
Tabela 95. Odsetek chorych wolnych od progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 3 miesiącach w okresie 48 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg .....	220
Tabela 96. Liczba chorych, u których stwierdzono aktywną postać choroby po 24 m-cach leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO vs IFN beta-1a i.m.....	221
<b>Tabela 97. Zestawienie wyników dla chorych leczonych fingolimodem 0,5 mg po 24 m-cach na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> .....</b>	<b>221</b>
<b>Tabela 98. Zestawienie wyników dla chorych leczonych fingolimodem 0,5 mg w okresie od 13 do 24 m-ca na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i>.....</b>	<b>222</b>
<b>Tabela 99. Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i>; FINGO 0,5 mg vs PLC.....</b>	<b>224</b>
<b>Tabela 100. Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane ogółem w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i>; FINGO 0,5 mg vs PLC .....</b>	<b>225</b>
<b>Tabela 101. Odsetek chorych, u których wystąpiły infekcje ogółem w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i>; FINGO 0,5 mg vs PLC .</b>	<b>225</b>

Tabela 102. Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie infekcje ogółem w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	226
Tabela 103. Odsetek chorych, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	226
Tabela 104. Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	227
Tabela 105. Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie zatok w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	227
Tabela 106. Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie gardła w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	228
Tabela 107. Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	228
Tabela 108. Odsetek chorych, u których wystąpiła infekcja wirusem grypy w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	229
Tabela 109. Odsetek chorych, u których wystąpiła infekcja dolnych dróg oddechowych w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	229
Tabela 110. Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie płuc w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	229
Tabela 111. Odsetek chorych, u których wystąpiła infekcja wirusem opryszczki w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	230

Tabela 112. Odsetek chorych, u których wystąpiło zakażenie dróg moczowych w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	230
Tabela 113. Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie oskrzeli w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> , <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	231
Tabela 114. Odsetek chorych, u których wystąpiło ciężkie zakażenie dróg moczowych w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	231
Tabela 115. Odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	232
Tabela 116. Odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	232
Tabela 117. Odsetek chorych, u których wystąpiły parestezje w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	233
Tabela 118. Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki ból głowy w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	234
Tabela 119. Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężka padaczka w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	234
Tabela 120. Odsetek chorych, u których wystąpił rzut SM* w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	234
Tabela 121. Odsetek chorych, u których wystąpił obrzęk plamki żółtej w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	235

---

Tabela 122. Odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	235
Tabela 123. Odsetek chorych, u których wystąpił wzrost masy ciała w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	236
Tabela 124. Odsetek chorych, u których wystąpiło złe samopoczucie w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	236
Tabela 125. Odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	236
Tabela 126. Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki ból w klatce piersiowej w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	237
Tabela 127. Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki obrzęk płamki żółtej w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	237
Tabela 128. Odsetek chorych, u których wystąpiło ciężkie poronienie w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	238
Tabela 129. Odsetek chorych, u których wystąpiła próchnica zębów w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .	238
Tabela 130. Odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	239
Tabela 131. Odsetek chorych, u których wystąpiły zaparcia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .	239

Tabela 132. Odsetek chorych, u których wystąpiły nudności w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	240
Tabela 133. Odsetek chorych, u których wystąpiły zapalenia błony śluzowej żołądka w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	240
Tabela 134. Odsetek chorych, u których wystąpił ból pleców w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	241
Tabela 135. Odsetek chorych, u których wystąpił ból kończyn w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	241
Tabela 136. Odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	241
Tabela 137. Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki ból pleców w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	242
Tabela 138. Odsetek chorych, u których wystąpiło ciężkie międzykręgowe wysunięcie dysku w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	242
Tabela 139. Odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka skórna w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .	243
Tabela 140. Odsetek chorych, u których wystąpiła grzybica stóp w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .	243
Tabela 141. Odsetek chorych, u których wystąpił kaszel w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	244
Tabela 142. Odsetek chorych, u których wystąpiła duszność w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	244

Tabela 143. Odsetek chorych, u których wystąpił ból jamy ustnej i gardła w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	245
Tabela 144. Odsetek chorych, u których wystąpił nowotwór w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .	245
Tabela 145. Odsetek chorych, u których wystąpił rak podstawnokomórkowy w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	245
Tabela 146. Odsetek chorych, u których wystąpił czerniak złośliwy (w tym <i>in situ</i> ) w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	246
Tabela 147. Odsetek chorych, u których wystąpiła choroba Bowena w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	246
Tabela 148. Odsetek chorych, u których wystąpił rak piersi (w tym <i>in situ</i> ) w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	247
Tabela 149. Odsetek chorych, u których wystąpił rak macicy (stadium 0) w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	247
Tabela 150. Odsetek chorych, u których wystąpił rak endometrium w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	248
Tabela 151. Odsetek chorych, u których wystąpił rak prostaty w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	248
Tabela 152. Odsetek chorych, u których wystąpił blok przedsionkowo-komorowy I lub II stopnia w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	248

Tabela 153. Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki blok przedsionkowo-komorowy II stopnia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	249
Tabela 154. Odsetek chorych, u których wystąpiła bradykardia w okresie 6 miesięcy oraz bradykardia, arytmia bradykardyczna, zaburzenia rytmu zatokowego w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	250
Tabela 155. Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężka bradykardia w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	250
Tabela 156. Odsetek chorych, u których wystąpiła leukopenia w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	251
Tabela 157. Odsetek chorych, u których wystąpiła limfopenia w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	252
Tabela 158. Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężka limfopenia w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	252
Tabela 159. Odsetek chorych, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	252
Tabela 160. Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki zawał mięśnia sercowego w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	253
Tabela 161. Odsetek chorych, u których wystąpiła depresja w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	253



---

Tabela 162. Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężka depresja w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	254
Tabela 163. Odsetek chorych, u których wystąpiła bezsenność w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	254
Tabela 164. Zmiana liczby limfocytów w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	255
Tabela 165. Zmiana liczby neutrofilii w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	256
Tabela 166. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC	257
Tabela 167. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 5 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC...	257
Tabela 168. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 10 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	258
Tabela 169. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	258
Tabela 170. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 5 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	259
Tabela 171. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 10 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	259

Tabela 172. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom GGT powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	260
Tabela 173. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom GGT powyżej 5 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	260
Tabela 174. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom GGT powyżej 10 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	261
Tabela 175. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom bilirubiny powyżej górnej granicy normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	261
Tabela 176. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom bilirubiny powyżej 2 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	262
Tabela 177. Odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia funkcji wątroby (na podstawie badań laboratoryjnych) w okresie 6 i 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> i <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	263
Tabela 178. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom enzymów wątrobowych w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	263
Tabela 179. Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki podwyższony poziom enzymów wątrobowych w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	264
Tabela 180. Odsetek chorych, u których wystąpiła hipercholesterolemia w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	264
Tabela 181. Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu w	

---

okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	265
Tabela 182. Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	266
Tabela 183. Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu lub ukończenia badania, lecz wcześniejszego zaprzestania terapii w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	267
Tabela 184. Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	268
Tabela 185. Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (funkcje wątroby) w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	270
Tabela 186. Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC.....	270
Tabela 187. Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania lub ukończyli badanie lecz przedwcześnie zaprzestali leczenia z powodu z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs PLC .....	272
Tabela 188. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa fingolimodu 0,5 mg względem placebo .....	275

---

Tabela 189. Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	300
Tabela 190. Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zaprzestania przyjmowania leku w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	301
Tabela 191. Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	301
Tabela 192. Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	302
Tabela 193. Odsetek chorych, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	303
Tabela 194. Odsetek chorych, u których wystąpiła grypa w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	303
Tabela 195. Odsetek chorych, u których wystąpiła infekcja wirusem opryszczki w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	304
Tabela 196. Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężka infekcja wirusem opryszczki w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	304
Tabela 197. Odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	305

Tabela 198. Odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	305
Tabela 199. Odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	306
Tabela 200. Odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	306
Tabela 201. Odsetek chorych, u których wystąpiły objawy grypopodobne w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	307
Tabela 202. Odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	307
Tabela 203. Odsetek chorych, u których wystąpiły nudności w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	308
Tabela 204. Odsetek chorych, u których wystąpiły bóle pleców w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	308
Tabela 205. Odsetek chorych, u których wystąpiły bóle kończyn w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	308
Tabela 206. Odsetek chorych, u których wystąpiły bóle stawów w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	309
Tabela 207. Odsetek chorych, u których wystąpiły bóle mięśni w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	310

Tabela 208. Odsetek chorych, u których wystąpił kaszel w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	310
Tabela 209. Odsetek chorych, u których wystąpiły duszności w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	311
Tabela 210. Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie duszności w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	311
Tabela 211. Odsetek chorych, u których wystąpiło znamię melanocytowe w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	311
Tabela 212. Odsetek chorych, u których wystąpił złośliwy rak podstawnokomórkowy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	312
Tabela 213. Odsetek chorych, u których wystąpił złośliwy rak podstawnokomórkowy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	313
Tabela 214. Odsetek chorych, u których wystąpił czerniak złośliwy (w tym <i>in situ</i> ) w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	313
Tabela 215. Odsetek chorych, u których wystąpił rak piersi (w tym <i>in situ</i> ) w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	314
Tabela 216. Odsetek chorych, u których wystąpiła depresja w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	314
Tabela 217. Odsetek chorych, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	314

Tabela 218. Odsetek chorych, u których wystąpiła bradykardia lub bradykardia zatokowa w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	315
Tabela 219. Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężki blok przedsionkowo-komorowy I lub II stopnia w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	316
Tabela 220. Odsetek chorych, u których wystąpiła limfocytopenia w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	316
Tabela 221. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	317
Tabela 222. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ...	318
Tabela 223. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ...	318
Tabela 224. Odsetek chorych, u których stwierdzono całkowity poziom limfocytów <0,8, <0,4 oraz <0,2 x 10 <sup>9</sup> /L w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ...	319
Tabela 225. Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	320
Tabela 226. Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu lub ukończenia badania, lecz wcześniejszego zaprzestania terapii w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	322

Tabela 227. Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. .	323
Tabela 228. Odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania lub ukończyli badanie lecz przedwcześnie zaprzestali leczenia z powodu z powodu nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 0,5 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	325
Tabela 229. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa fingolimodu 0,5 mg względem interferonu beta-1a .....	328
Tabela 230. Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane w okresie 12 miesięcy lub w okresie między 7. a 12. miesiącem leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 0,5 mg oraz PLC/FINGO 0,5 mg .....	349
<b>Tabela 231. Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem w okresie 6 miesięcy leczenia leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>Kappos 2006</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC.....</b>	<b>351</b>
<b>Tabela 232. Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane ogółem po 6 m-cach leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC.....</b>	<b>352</b>
<b>Tabela 233. Odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC</b>	<b>353</b>
<b>Tabela 234. Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane ogółem prowadzące do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC.....</b>	<b>353</b>
<b>Tabela 235. Odsetek chorych, u których wystąpiły infekcje ogółem w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC</b>	<b>354</b>
<b>Tabela 236. Odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie infekcje w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC</b>	<b>354</b>



Tabela 237. Odsetek chorych, u których wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	354
Tabela 238. Odsetek chorych, u których wystąpiły infekcje dolnych dróg oddechowych w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	355
Tabela 239. Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012 i Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	355
Tabela 240. Odsetek chorych, u których wystąpiła grypa w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	356
Tabela 241. Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie gardła w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012 i Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	356
Tabela 242. Odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie oskrzeli w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	357
Tabela 243. Odsetek chorych, u których wystąpiła infekcja wirusem opryszczki w okresie 24 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	357
Tabela 244. Odsetek chorych, u których wystąpił blok przedsionkowo-komorowy II stopnia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	358
Tabela 245. Odsetek chorych, u których wystąpił blok przedsionkowo-komorowy II stopnia (bloku Mobitza) w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	358
Tabela 246. Odsetek chorych, u których wystąpił ciężki blok przedsionkowo-komorowy II stopnia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	359
Tabela 247. Odsetek chorych, u których wystąpiła bradykardia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	359

Tabela 248. Odsetek chorych, u których wystąpiła ciężka bradykardia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	360
Tabela 249. Odsetek chorych, u których wystąpiła leukopenia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC	360
Tabela 250. Odsetek chorych, u których wystąpiła limfopenia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC	361
Tabela 251. Zmiana liczby limfocytów w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	361
Tabela 252. Zmiana liczby neutrofilii w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	362
Tabela 253. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	363
Tabela 254. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 5 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	363
Tabela 255. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom ALT powyżej 5 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	363
Tabela 256. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	364
Tabela 257. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 5 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	365
Tabela 258. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 10 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	365

---

Tabela 259. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom GGT powyżej 3 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	366
Tabela 260. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom AST powyżej 5 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	366
Tabela 261. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom GGT powyżej 10 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	367
Tabela 262. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom bilirubiny powyżej górnej granicy normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	367
Tabela 263. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom bilirubiny powyżej 2 razy ponad górną granicę normy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	368
Tabela 264. Odsetek chorych, u których wystąpiły zaburzenia funkcji wątroby (na podstawie badań laboratoryjnych) w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	369
Tabela 265. Odsetek chorych, u których wystąpił podwyższony poziom enzymów wątrobowych w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	369
Tabela 266. Odsetek chorych, u których wystąpił nowotwór w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC	370
Tabela 267. Odsetek chorych, u których wystąpił obrzęk plamki żółtej w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	370
Tabela 268. Odsetek chorych, u których wystąpiły zaparcia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC	370

Tabela 269. Odsetek chorych, u których wystąpiła biegunka w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	371
Tabela 270. Odsetek chorych, u których wystąpiły zaparcia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC	372
Tabela 271. Odsetek chorych, u których wystąpiły nudności w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	372
Tabela 272. Odsetek chorych, u których wystąpiły zapalenia błony śluzowej żołądka w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	372
Tabela 273. Odsetek chorych, u których wystąpił ból w górnej części jamy brzusznej w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	373
Tabela 274. Odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	373
Tabela 275. Odsetek chorych, u których wystąpiły zawroty głowy w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	374
Tabela 276. Odsetek chorych, u których wystąpiły parestezje w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	374
Tabela 277. Odsetek chorych, u których wystąpiła astenia w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC.....	375
Tabela 278. Odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg vs PLC .....	375

<b>Tabela 279. Odsetek chorych, u których wystąpiło złe samopoczucie w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC</b>	376
<b>Tabela 280. Odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badań <i>Saida 2012</i> i <i>Kappos 2006</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC</b>	376
<b>Tabela 281. Odsetek chorych, u których wystąpił ból pleców w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC</b>	376
<b>Tabela 282. Odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC</b>	377
<b>Tabela 283. Odsetek chorych, u których wystąpiła wysypka skórna w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC</b>	377
<b>Tabela 284. Odsetek chorych, u których wystąpiła grzybica stóp w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC</b>	378
<b>Tabela 285. Odsetek chorych, u których wystąpiły duszności w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC</b>	378
<b>Tabela 286. Odsetek chorych, u których wystąpiła depresja w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC</b>	379
<b>Tabela 287. Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Saida 2012</i>; FINGO 1,25 mg i PLC/FINGO 1,25 mg</b>	379
<b>Tabela 288. Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 24 miesięcy na podstawie badania <i>FREEDOMS 2010</i>; FINGO 1,25 mg vs PLC</b>	381

Tabela 289. Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 6 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i> ; FINGO 5,0 mg vs PLC.....	384
Tabela 290. Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 12 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>TRANSFORMS 2010</i> ; FINGO 1,25 mg vs IFN beta-1a i.m. ....	387
Tabela 291. Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 18 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg i FINGO 0,5 mg .....	390
Tabela 292. Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 36 miesięcy na podstawie badania <i>Kappos 2006</i> ; FINGO 1,25 mg i FINGO 5,0/1,25 mg.....	392
Tabela 293. Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie 60 miesięcy leczenia na podstawie badania <i>Kappos 2006</i> ; FINGO/PLC, FINGO 1,25 mg, FINGO 5,0/1,25 mg.....	395
<b>Tabela 294. Zaburzenia krwi i układu chłonnego.....</b>	<b>397</b>
<b>Tabela 295. Zaburzenia serca.....</b>	<b>399</b>
<b>Tabela 296. Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne.....</b>	<b>402</b>
<b>Tabela 297. Zaburzenia ucha i błędnika.....</b>	<b>402</b>
<b>Tabela 298. Zaburzenia endokrynologiczne.....</b>	<b>403</b>
<b>Tabela 299. Zaburzenia oka .....</b>	<b>404</b>
<b>Tabela 300. Zaburzenia żołądka i jelit .....</b>	<b>409</b>
<b>Tabela 301. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.....</b>	<b>414</b>
<b>Tabela 302. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych.....</b>	<b>419</b>
<b>Tabela 303. Zaburzenia układu immunologicznego .....</b>	<b>420</b>
<b>Tabela 304. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze.....</b>	<b>421</b>
<b>Tabela 305. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach .....</b>	<b>428</b>
<b>Tabela 306. Badania diagnostyczne .....</b>	<b>430</b>

---

Tabela 307. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania .....	444
Tabela 308. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.....	445
Tabela 309. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy).....	448
Tabela 310. Zaburzenia układu nerwowego .....	450
Tabela 311. Ciąża, połóg i okres okołoporodowy .....	458
Tabela 312. Zaburzenia psychiczne .....	458
Tabela 313. Zaburzenia nerek i dróg moczowych.....	463
Tabela 314. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi .....	465
Tabela 315. Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia.....	466
Tabela 316. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej .....	470
Tabela 317. Uwarunkowania społeczne.....	474
Tabela 318. Procedury medyczne i chirurgiczne .....	474
Tabela 319. Zaburzenia naczyń .....	474
Tabela 320. Zaburzenia krwi i układu chłonnego.....	476
Tabela 321. Zaburzenia serca.....	477
Tabela 322. Zaburzenia ucha i błędnika.....	479
Tabela 323. Zaburzenia endokrynologiczne.....	479
Tabela 324. Zaburzenia oka .....	480
Tabela 325. Zaburzenia żołądka i jelit .....	482
Tabela 326. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.....	487
Tabela 327. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych.....	490
Tabela 328. Zaburzenia układu immunologicznego .....	491
Tabela 329. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze.....	491
Tabela 330. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach .....	494
Tabela 331. Badania diagnostyczne .....	496

---

<b>Tabela 332. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania .....</b>	<b>502</b>
<b>Tabela 333. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.....</b>	<b>502</b>
<b>Tabela 334. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy).....</b>	<b>505</b>
<b>Tabela 335. Zaburzenia układu nerwowego .....</b>	<b>505</b>
<b>Tabela 336. Zaburzenia psychiczne .....</b>	<b>510</b>
<b>Tabela 337. Zaburzenia nerek i dróg moczowych.....</b>	<b>512</b>
<b>Tabela 338. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi .....</b>	<b>514</b>
<b>Tabela 339. Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia.....</b>	<b>516</b>
<b>Tabela 340. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej .....</b>	<b>518</b>
<b>Tabela 341. Uwarunkowania społeczne.....</b>	<b>520</b>
<b>Tabela 342. Zaburzenia naczyń .....</b>	<b>521</b>
<b>Tabela 343. Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie dokumentu PSUR .....</b>	<b>523</b>
<b>Tabela 344. Podsumowanie działań niepożądanych na podstawie dokumentu PSUR (od 01-09-2011 do 29-02-2012).....</b>	<b>525</b>
<b>Tabela 345. Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; NAT vs placebo na podstawie badania <i>AFFIRM 2006</i>.....</b>	<b>530</b>
<b>Tabela 346. Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; GA vs placebo na podstawie badania <i>Bornstein 1987</i>.....</b>	<b>534</b>
<b>Tabela 347. Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; GA vs placebo na podstawie badania <i>Johnson 1995</i>.....</b>	<b>536</b>
<b>Tabela 348. Charakterystyka profilu bezpieczeństwa na podstawie danych EMA .</b>	<b>538</b>
<b>Tabela 349 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla fingolimodu w populacji docelowej.....</b>	<b>550</b>
<b>Tabela 350. Wzór formularza oceny jakości badań eksperymentalnych za pomocą skali Jadad.....</b>	<b>558</b>



---

Tabela 351. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....	558
Tabela 352. Strategia wyszukiwania w bazie Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Etap I, II i IV .....	559
Tabela 353. Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Etap I, II i IV (porównania bezpośrednie).....	559
Tabela 354. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Etap I, II i IV .....	560
Tabela 355. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Etap III.....	560
Tabela 356. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Etap III .....	561
Tabela 357. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (Etap V).....	561
Tabela 358. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (Etap V) .....	562
Tabela 359. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (Etap V).....	563
Tabela 360. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań (Etap V) .....	564
Tabela 361. Wyniki przeszukania baz dodatkowych .....	565
Tabela 362. Charakterystyka badania <i>Saida 2012</i> .....	567
Tabela 363. Charakterystyka badania <i>FREEDOMS 2010</i> .....	569
Tabela 364. Charakterystyka badania <i>TRANSFORMS 2010</i> .....	572
Tabela 365. Charakterystyka badania <i>AFFIRM 2006</i> .....	576
Tabela 366. Charakterystyka badania <i>Johnson 1995</i> .....	579
Tabela 367. Charakterystyka badania <i>Bornstein 1987</i> .....	581
Tabela 368. Charakterystyka badania <i>IFNB MS Group 1993</i> .....	583

Tabela 369. Charakterystyka badania <i>EVIDENCE 2002</i> .....	585
Tabela 370. Charakterystyka badania <i>PRISMS 1998</i> .....	588
Tabela 371. Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów – Etap I i IV ....	590
Tabela 372. Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów – Etap II .....	590
Tabela 373. Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów – Etap III .....	590
Tabela 374. Publikacje wykluczone na podstawie pełnych tekstów – Etap V.....	592

## 16. Spis rysunków

<b>Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – porównania bezpośrednie FINGO z NAT i GA (Etap I).....</b>	<b>45</b>
<b>Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – porównania bezpośrednie FINGO z jakimkolwiek komparatorem (Etap II).....</b>	<b>47</b>
<b>Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – porównania pośrednie FINGO z NAT i GA przez PLC lub IFN (Etap III) .....</b>	<b>49</b>
<b>Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – porównania bezpośrednie FINGO vs IFN beta-1a (Etap IV).....</b>	<b>51</b>
<b>Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – porównanie pośrednie z interferonem beta-1a s.c. i interferonem beta-1b s.c. (Etap V) .....</b>	<b>53</b>

## 17. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa 2009
2. ██████████  
██████████ *Fingolimod w leczeniu II linii u dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego; Analiza problemu decyzyjnego*; Warszawa, luty 2011
3. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ 2004; 328;1490.
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control Clin Trials.(1996) Feb;17(1):1-12
6. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 19.11.2011)
7. Walczak A. *Skale kliniczne oceny niesprawności – znaczenie praktyczne*. Polski Przegląd Neurologiczny 2008, 4 (Supl.A)
8. Wender M. *Próby optymalizacji liczbowej oceny stanu klinicznego chorych na stwardnienie rozlane*. Aktualności Neurologiczne, 2 (2): 128-30
9. Charakterystyka produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®)
10. Charakterystyka produktu leczniczego octan glatirameru (Copaxone®)
11. Strona internetowa FDA; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM214675.pdf> (data dostępu 04.04.2011)

12. Strona internetowa FDA; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM216556.pdf> (data dostępu 04.04.2011)
13. Strona internetowa EMA: EPAR: Gilenya® (Fingolimod) ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002202/WC500104530.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002202/WC500104530.pdf)) (data dostępu: 04.04.2011)
14. Strona internetowa EMA: Questions and answers on the ongoing review of Gilenya (fingolimod). Review follows serious cardiovascular events in patients taking the medicine. ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/human/002202/WC500120704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/002202/WC500120704.pdf)) (data dostępu: 25.01.2012)

### **Publikacje włączone do analizy**

15. Fingolimod: cardiovascular deaths. *Prescrire Int.* 2012 Apr;21(126):99

### **Saida 2012**

16. Saida T., Kikuchi S., Itoyama Y. i in., *A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis*, *Mult Scler.* 2012 Feb 21. [Epub ahead of print]
17. Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y. i in. *Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: results of a 6-month, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study*. 5th Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Conference from: 19.10.2011 to 22.10.2011.
18. Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S i in. *Oral fingolimod (FTY720) in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: results of a 12-month, phase 2 extension study*. 5th Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Conference from: 19.10.2011 to 22.10.2011.

### **FREEDOMS 2010**

19. Havrdova E, Devonshire V, O'Connor P i in. *Fingolimod reduces annualised relapse rates and the risk of 3-month confirmed disability progression versus placebo: Subgroup analysis from the 2-year FREEDOMS study in relapsing multiple sclerosis*, Journal of Neurology 2011, 258 Supl (1): S21-S22
20. Hohlfeld R, Calabresi P.A, O'Connor P, Polman C.H, Agoropoulou C, Haring D, Zhang-Auberson L, Kappos L. *Oral fingolimod (FTY720) reduces relapse rate in patients previously treated with disease-modifying therapies for multiple sclerosis and in patients who are treatment naive: Subgroup analysis of data from a 24-month phase III study (FREEDOMS 2010)*. Journal of Neurology 2010, 257 (S21)
21. Hughes J. *Oral fingolimod was more effective than placebo for relapsing-remitting multiple sclerosis*. ACP Journal Club 2010, 152 (Issue 5).
22. Kappos L, Calabresi PA, O'Connor P, i in. *Oral fingolimod (FTY720) has consistent, beneficial effects on disability progression outcomes in relapsing multiple sclerosis: 24-month, placebo-controlled results from the phase III FREEDOMS 2010 study*. Journal of Neurology 2010, 257 Supl (1): S144.
23. Kappos L, Radue EW, O'Connor P. *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine 2010, 362 (5): 387-401.
24. Kappos L, Radue EW, O'Connor P. *Long-term efficacy and safety of fingolimod (FTY720) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): Results from the extension of the phase III FREEDOMS study*, Meeting Abstract, Neurology 2012, 78: 1
25. Kremenutzky M, O'Connor P, Hohlfeld R i in. *Effect of fingolimod on relapse rate by prior treatment status and reason for discontinuation: FREEDOMS subgroup analyses*, Annals of Neurology 2011, 70 Supl (15): S67-S68
26. von Rosenstiel P, Hohlfeld R, Calabresi P i in. *Clinical outcomes in subgroups of patients treated with fingolimod (FTY720) or placebo: 24-month results from FREEDOMS 2010* . 26-th Congress of the European Committee for Treatment

and Research in Multiple Sclerosis, Conference from: 13.10.2010 to 16.10.2010.

### **TRANSORMS 2010**

27. Cohen JA, Barkhof F, Comi G. *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. The New England Journal of Medicine 2010, 362 (5):402-15.
28. Cohen J, Francis G, Meinel M i in. *The benefits of fingolimod in multiple sclerosis patients experiencing persistent disease activity despite previous treatment with disease-modifying therapies: Results from the phase III TRANSFORMS study and its extension*, Journal of Neurology 2011, 258 Supl (1): S258.
29. Cohen J, Montalban X, Pelletier J i in. *Efficacy and safety of fingolimod in patients switched from intramuscular interferon beta-1a: results from the TRANSFORMS extension study*. 26-th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Conference from: 13.10.2010 to: 16.10.2010
30. Kappos L, Cohen J, Pelletier J. *Safety findings from a 12-month phase III study (TRANSFORMS) comparing oral fingolimod (FTY720) and intramuscular interferon (beta)-a for relapsing-remitting multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis 2009, 15 (9): 245-6.
31. Khatri B, Barkhof F, Comi G i in. *TRANSFORMS Study Group, Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study*, Lancet Neurol. 2011, Jun;10(6):520-9.
32. Khatri BO, Pelletier J, Kappos L i in. *Effect of fingolimod on relapse rate by prior treatment status and reason for discontinuation: Transforms subgroup analyses*, Annals of Neurology 2011, 70 SUPPL. 15 (S68)
33. Khatri BO, Barkhof F, Comi G i in *Fingolimod treatment increases the proportion of patients who are free from disease activity in multiple sclerosis*

*compared to ifn-b1a: Results from a phase 3, active-controlled study (TRANSFORMS)*, Journal of Neurology 2012, Meeting Abstract 78:1

### **FREEDOMS 2010 i TRANSFORMS 2010**

34. Havrdova E, Kappos L, Cohen J i in. *Clinical outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies*. 5th Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Conference from: 19.10.2011 to 22.10.2011.
35. Havrdova E, Kappos L, Cohen J i in. *Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): Results from the the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies*, Multiple sclerosis 2011, 17(10) SUPPL. 1 (S200)
36. Radue E-W, Barkof F, Cohen J i in. *MRI analyses in RRMS patients with highly active disease: Results from freedoms and transforms phase 3 studies*, Neurology 2012, Meeting Abstract, 78:1

### **Johnson 1995**

37. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK i in. *Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS*. Neurology 2000, 54: 813-7.
38. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA. *Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing- remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double- blind, placebo-controlled trial*. Neurology 1995, 45 (7): 1268-76.
39. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA. *Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability*. Neurology 1998, 50 (3):701-8.

40. Liu C, Blumhardt LD. *Benefits of glatiramer acetate on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: An analysis by area under disability/time curves.* Journal of the Neurological Sciences 2000, 181 (1-2): 33-7.

### **Bornstein 1987**

41. Bornstein MB, Miller A, Slagle S. *A pilot trial of GA in exacerbating-remitting multiple sclerosis.* New England Journal of Medicine 1987, 317 (7): 408-414.

### **AFFIRM 2006**

42. Balcer L, Zhang A, Hyde R. *Evaluation of a multiple sclerosis disease progression composite in AFFIRM patients.* Journal of Neurology. Conference: 21st Meeting of the European Neurological Society Lisbon Portugal. Conference from: 28 05 2011 to 31 05 2011. Conference Publication: 258 (pp S150), 2011.
43. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M. *Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM 2006) study.* The Lancet Neurology 2009, 8 (3): 254-60.
44. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E. *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis.* New England Journal of Medicine 2006, 354 (9): 899-910.

### **EVIDENCE 2002**

45. Panitch H, Goodin D, Francis G. *Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: Final comparative results of the EVIDENCE 2002 trial.* Journal of the Neurological Sciences 2005, 239 (1): 67-74.
46. Panitch H, Goodin DS, Francis G i in. *Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in SM. The EVIDENCE 2002 Trial.* Neurology 2002, 59: 1496-506.



47. Sandberg–Wollheim M, Bever C, Carter J i in. *Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis. The EVIDENCE 2002 study.* J. Neurol 2005, 252: 8-13

48. Schwid SR, Panitch HS. *Full results of the EVIDENCE 2002 of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE 2002) study: A multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis.* Clinical Therapeutics 2007, 29 (9): 2031-48.

49. Schwid SR, Thorpe J, Sharief M. *Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: The EVIDENCE 2002 study.* Archives of Neurology 2005, 62 (5): 785-92.

#### **PRISMS 1998**

50. Ebers GC, Rice G, Lesaux J. *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis.* Lancet 1998, 352 (9139): 1498-1504.

51. Gold R, Rieckmann P, Chang P i in. *The long-term safety and tolerability of high-dose interferon  $\beta$ -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study.* European Journal of Neurology 2005, 12: 649-656.

52. Li DKB, Paty DW. *Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis.* Annals of Neurology 1999, 46 (2): 197-206.

#### **IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993**

53. Sibley WA, *Clinical Efficacy of Interferon beta-1b In Multiple Sclerosis. The US/Canadian Multicentre Trial Evidence.* Clin. Immunother. 1996, 1 (Suppl. 5): 41-6.

54. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter,*

*randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1993, 43 (4): 655-61. (Paty 1993a)*

55. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC SM/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1993, 43 (4): 662-7. (Paty 1993b)*

56. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia SM/MRI Analysis Group. *Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. Neurology 1995, 45: 1277-85.*

57. Zhao GJ, Koopmans RA, Li DK. *Effect of interferon beta-1b in SM: assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. UBC SM/MRI Analysis Group and the SM Study Group. Neurology 2000, 54 (1): 200-6.*

## **Publikacje włączone dodatkowo do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa**

58. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Avonex<sup>®</sup>)

59. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Rebif<sup>®</sup>)

60. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Betaferon<sup>®</sup>)

61. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1b (Extavia<sup>®</sup>)

62. Comi G, O'Connor P, Montalban X, Antel J, Radue EW, Karlsson G, Pohlmann H, Aradhye S, Kappos L; FTY720D2201 Study Group. *Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. Mult Scler. 2010 Feb;16(2):197-207. Epub 2009 Dec 22.*

63. European Medicines Agency, Aneks pt. *Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego, które powinny*

- zostać wprowadzone przez kraje członkowskie (w odniesieniu do fingolimodu), dokument nr WC55500104527*
64. European Medicines Agency, Aneks pt. *Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego, które powinny zostać wprowadzone przez kraje członkowskie (w odniesieniu do natalizumabu)*
65. European Medicines Agency, *Assessment Report for Gilenya*, 18 June 2012, EMA/357270/2012
66. European Medicines Agency, *European Agency recommends additional measures to better manage risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with Tysabri*, 21 January 2010, EMA/37607/2010
67. European Medicines Agency, *Guidance on centrally authorized products requiring a notification of a change for update of annexes*, 16 July 2012, EMA/483322/2012
68. European Medicines Agency, *Questions and answers on the review of Gilenya*, 19 April 2012, EMA/254587/2012
69. Food and Drug Administration  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm284355.html> [dostęp do strony 30.08.2012]
70. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, Haas T, Korn AA, Karlsson G, Radue EW; FTY720 D2201 Study Group. *Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med. 2006 Sep 14;355(11):1124-40.
71. O'Connor P, Comi G, Montalban X, Antel J, Radue EW, de Vera A, Pohlmann H, Kappos L; FTY720 D2201 Study Group. *Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: two-year results of a phase II extension study*. Neurology. 2009 Jan 6;72(1):73-9.
72. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych  
[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/3188/original/DL\\_Gilenya\\_2\\_2012-04-24\\_-](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3188/original/DL_Gilenya_2_2012-04-24_-)

\_ostateczna\_wersja\_komunikatu.pdf?1335785959 [dostęp do strony 30.08.2012]

## Publikacje wykluczone z analizy

### Etap I i IV

73. Barbato LM, Schofield L, McCague K i in. *Randomized, open-label study to evaluate patient-reported outcomes (PRO) with fingolimod after changing from prior disease-modifying therapy (DMT) for relapsing multiple sclerosis (MS): EPOC study rationale and design*, *Annals of Neurology* 2011, 70 Supl (15): S73-S74.
74. Collins W, Di Marco JP, Zarbin M i in. *Summary of specific safety evaluations in clinical studies of fingolimod in multiple sclerosis: Cardiovascular, ophthalmic, hepatic events and relationship between lymphocyte reduction and infections*, *Journal of Neurology* 2011, 258 Supl (1): S22.
75. Del Santo F, Maratea D, Fadda V, i in. *Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis*, *Eur J Clin Pharmacol.* 2011, Nov 5. [Epub ahead of print].
76. Friedrich FW, Eschenhagen T. *Fingolimod - a new immunomodulator*. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009, 134(42): 2127-31.
77. Horga A, Castilló J, Montalban X. *Fingolimod for relapsing multiple sclerosis: an update*. *Expert Opin Pharmacother.* 2010, 11(7): 1183-96.
78. Huggins A, Sergott RC, *Background and rationale for mechanism of action, efficacy, and safety of fingolimod (Gilenya), the first oral therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis: with special emphasis upon visual safety*, *Curr Opin Ophthalmol.* 2011, 22 (6): 447-50.
79. Johnson TA, Shames I, Keezer M, Lapierre Y i in. *Reconstitution of circulating lymphocyte counts in FTY720-treated MS patients*. *Clin Immunol.* 2010, 137(1):15-20.
80. Leyboldt F, Münchau A, Moeller F i in. *Hemorrhaging focal encephalitis under fingolimod (FTY720) treatment: a case report*. 2009, 72(11): 1022-4.

81. Mann H, *Oral cladribine and fingolimod for relapsing multiple sclerosis*, The New England Journal of Medicine 2010, 362 (18): 1738-40.
82. Massberg S, Von Andrian UH. *Fingolimod and sphingosine-1-phosphate - Modifiers of lymphocyte migration*. New England Journal of Medicine 2006, 355(11): 1088-91.
83. Mehling M, Brinkmann V, Antel J i in. *FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis*. Neurology 2008, 71(16): 1261-7.
84. Mercier F, Schmidli H, Kappos L. *Using the negative binomial model to assess the distribution of MRI responses to treatment: Modelling results from a phase II study of oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis 2009, 15(9): S221.
85. Miron VE, Jung CG, Kim HJ i in. *FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival*. Ann Neurol. 2008, 63(1): 61-71.
86. Miron VE, Ludwin SK, Darlington PJ i in. *Fingolimod (FTY720) enhances remyelination following demyelination of organotypic cerebellar slices*. Am J Pathol. 2010, 176(6): 2599-601.
87. Montalban X, O'Connor P, Antel J i in. *Oral fingolimod (FTY720) shows sustained low rates of clinical and MRI disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: four-year results from a phase II extension*. Neurology 2009, 72 (11) Suppl 3: A313, Abstract no: P06.128
88. Payne SG, Oskeritzian CA, Griffiths R i in. *The immunosuppressant drug FTY720 inhibits cytosolic phospholipase A2 independently of sphingosine-1-phosphate receptors*. Blood 2007, 109(3): 1077-85.
89. Schwarz A, Korporal M, Hosch W i in. *Critical vasospasm during fingolimod (FTY720) treatment in a patient with multiple sclerosis*. Neurology 2010, 74(24): 2022-4.

90. Twiss J, Doward LC, McKenna SP i in. *Interpreting scores on the multiple sclerosis-specific primus and U-fis outcome measures*. Value in Health 2009, 12:7 (A373).
91. Warnke C, Stüve O, Hartung HP i in. *Critical appraisal of the role of fingolimod in the treatment of multiple sclerosis*, Neuropsychiatr Dis Treat. 2011, (7): 519-27.

## Etap II

92. Allen F.L., Osei-assibey G., Arnold R. i in., *Indirect treatment comparison (itc) analysis of therapies that are often considered for treatment-experienced patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, Value in Health 2012, 15:4 (A141).
93. Anonymous, *Multiple sclerosis: Efficacy of fingolimod confirmed on all MRI end points*, Nat Rev Neurol 2012.
94. Antel J., Montalban X., O'Connor P. i in., *Long-term (7-year) data from a phase 2 extension study of fingolimod in relapsing multiple sclerosis*, Neurology 2012, 78:1 Meeting Abstract.
95. Bao C., Zhou J.-H., *Efficacy and safety of FTY720 in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review*, Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2012, 12:4 (445-450).
96. Barkhof F, Cohen J, Comi G. *Oral fingolimod (FTY720) significantly reduced MRI inflammatory activity compared with intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: MRI findings from a 12-month phase III study (TRANSFORMS)*. Multiple Sclerosis 2009, 15(9): 21
97. Barkhof F., Cohen J., Montalban X. i in., *Fingolimod (FTY720) reduces brain volume loss over 12 months compared with intramuscular interferon beta-1a: Subgroup analyses of TRANSFORMS data based on inflammatory disease activity*, Multiple sclerosis 2011, 17:10 SUPPL. 1 (S406).
98. Calabresi P, Zhang-Auberson L, Burtin P i in. *Oral fingolimod (FTY720) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): 2-year efficacy results of the phase III FREEDOMS I trial*, Annals of Neurology 2010, 68 Supl (14): S53.

99. Calabresi P, Zhang-Auberson L, Collins 9 in. *Oral fingolimod (FTY720) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS): 2-year safety results from phase III FREEDOMS I trial*, *Annals of Neurology* 2010, 68 Supl (14): S54.
100. Chiba K., Yoshii N., *Pharmacological properties and clinical efficacy of fingolimod hydrochloride (Imusera(registered trademark)/Gilenya(registered trademark)) for the treatment of multiple sclerosis*, *Folia Pharmacologica Japonica* 2012, 139:6 265-274.
101. Cohen J. Pelletier J, Kappos L i in. *Oral fingolimod (FTY720) significantly reduced relapse rate compared with intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Clinical results from a 12-month phase III study (TRANSFORMS)*. *Multiple Sclerosis* 2009, 15 (9): S132.
102. Cohen JA, Kappos L, Francis G i in. *Safety overview of fingolimod in relapsing multiple sclerosis: Phase 2 and 3 studies*, *Annals of Neurology* 2011, 70 SUPL (15): S68-S69.
103. Courtney A., Rodriguez Y., Abraham T. i in., *A large tertiary care multiple sclerosis center experience with oral fingolimod (FTY 720)*, *Neurology* 2012, 78:1 Meeting Abstract.
104. Del Santo F., Maratea D., Fadda V. i in., *Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis*, *Eur J Clin Pharmacol.* 2012, 68(4):441-8.
105. Doggrell SA, *Oral fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis Evaluation of: Kappos L, Radue E-M, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362:387-401; and Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis, N Engl J Med 2010, 362: 402-15. Expert Opin. Pharmacother.* 2010, 11(10):1777-1781.
106. Francis G., Dahlke F., Von Rosenstiel P. i in., *Assessment of potential risk of PML with fingolimod in ms treated for at least 24 months*, *Neurology* 2012, 78:1 Meeting Abstract.
107. Haas J., Hartung H.P., Von Rosenstiel P. i in., *Fingolimod reduces the number of severe relapses in patients with relapsing-remitting multiple*

- sclerosis: Results from phase III TRANSFORMS and FREEDOMS studies*, Journal of Neurology 2011, 258 SUPPL. 1 (S258-S259).
108. Hartung H-P, Comi G, Barkhof F i in. *Sustained benefit of continuous therapy with oral fingolimod 0.5 mg or 1.25 mg as compared to switching to fingolimod after one year of treatment with interferon beta-1a in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Results of the TRANSFORMS study*. Multiple sclerosis 2010, 16: 10 Supl (1): S282-S283.
109. Havrdova E., Kappos L., Cohen J. i in., *Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): Results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies*, Multiple sclerosis (2011) 17:10 SUPPL. 1 (S200).
110. Kappos L, Arroyo R, Izquierdo G i in. *A controlled study on the effect of fingolimod (FTY720) on the immune response following seasonal Influenza vaccination and tetanus toxoid booster injection in patients with multiple sclerosis*. 5th Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Conference from: 19.10.2011 to 22.10.2011.
111. Kappos L, Radue E, De Vera A i in. *Fingolimod reduces the brain volume loss in relapsing-remitting multiple sclerosis irrespective of baseline inflammatory activity: Results from FREEDOMS phase III study*, Journal of Neurology 2011, 258 Supl (1): S47.
112. McDonagh M., *Portland, Drug Class Review: Disease-Modifying Drugs for Multiple sclerosis: Single Drug Addendum: Fingolimod: Final Original Report [Internet].*, Oregon Health & Science University 2011.
113. Mercier F, Mandel M, Betensky R i in. *Effect of fingolimod (FTY720) on disability progression: Application of a transition model to EDSS data collected in the FREEDOMS and TRANSFORMS trials*. 5th Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Conference from: 19.10.2011 to 22.10.2011.



114. Montalban X, O'Connor P, Izquierdo G i in. *Long-term fingolimod (FTY720) in relapsing MS: 5-year results from an extension of a phase II, multicentre study show a sustained low level of disease activity*. 5th Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Conference from: 19.10.2011 to 22.10.2011.
115. Montalban X. (b), Comi G., O'Connor P. i in., *Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study*, Multiple Sclerosis 2011, 17(11): 1341-50.
116. Pozzilli C, Prosperini L, Borriello G. *Treating multiple sclerosis with fingolimod or intramuscular interferon*. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2010, 11 (11): 1957-60.
117. Radue E.W., O'Connor P., Polman C.H. i in., *Impact of Fingolimod Therapy on Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients With Multiple sclerosis*, Arch Neurol 2012, 2:1-11.
118. Van Lokven T., Kempcke R., Ziemssen T. i in., *Study design of a non-interventional registry study to establish long-term safety and pharmaco-economic data on fingolimod (Gilenya(registered trademark)) in multiple sclerosis patients (PANGAEA)*, Multiple sclerosis 2011, 17:10 SUPPL. 1 (S213-S214).
119. Ziemssen T., Van Lokven T., Kempcke R. i in., *Study design and first results of a non-interventional registry study to establish long-term safety and pharmaco-economic data on fingolimod (gilenya(registered trademark)) in multiple sclerosis patients in germany (pangaea)*, Neurology 2012, 78:1 Meeting Abstract.
120. Zintzaras E., Doxani C., Mprotsis T. i in., *Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis*, Clin Ther. 2012, 34(4):857-869.

### Etap III

121. Agarwal S, Stephenson J.J, Hou L i in. *Improvement in health-related quality of life in multiple sclerosis patients on natalizumab in the United States*. Value in Health. Conference: ISPOR 12th Annual European Congress Paris France. Conference from: 2009.10.24 to: 2009.10.27. (var. 12 (7): A373).
122. Arroyo E, Grau C, Ramo-Tello C i in. *Adherence to disease-modifying therapies in Spanish patients with relapsing multiple sclerosis: Two-year interim results of the global adherence project*, European Neurology 2011, 65 (2): pp 59-67.
123. Balcer L, Zhang A, Hyde R *Evaluation of a multiple sclerosis disease progression composite in AFFIRM patients*. Journal of Neurology 2011, 258: S150. Conference: 21st Meeting of the European Neurological Society Lisbon Portugal. Conference Start: 2011.05.28 Conference End: 2011.05.31.
124. Balcer L.J, Galetta S.L, Polman C.H i in. *Low-contrast acuity measures visual improvement in phase 3 trial of natalizumab in relapsing MS*. Journal of the Neurological Sciences 2012, 318 (1-2): 119-124.
125. Bates D, Bartholom Ú. E, *Treatment effect of natalizumab on relapse outcomes in multiple sclerosis patients despite ongoing MRI activity*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012, 83: 55-60.
126. Belachew S, Phan-Ba R, Bartholome E i in. *Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis*, European Journal of Neurology 2011, 18 (2): 240-245.
127. Bendfeldt K, Egger H, Nichols TE i in. *Effect of immunomodulatory medication on regional gray matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis-A longitudinal MRI study*. Brain Research 2010, 1325 (C): pp 174-82.
128. Boneschi F, Rovaris M, i in. *Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials*. Multiple Sclerosis 2003, 9(4):349-55.
129. Bornstein M.B. Miller A.I. Slagle S. *Clinical trials of copolymer I in multiple sclerosis*. Annals of the New York Academy of Sciences 1984, 436: 366-72.

130. Boster A, Bartoszek M.P, O'Connell C i in. *Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*. Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2011, 4 (5): 319-332.
131. Brochet B. *Long-term effects of glatiramer acetate in multiple sclerosis*. Revue Neurologique 2008, 164 (11): 917-926.
132. Cadavid D, Kim S, Peng B i in. *Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 17 (9): 1113-1121.
133. Cadavid D, Lee S, Lucas N i in. *Effect of natalizumab on ambulatory improvement in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis*, Conference: 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS, 15th Annual Conference of Rehabilitation in MS, RIMS Gothenburg Sweden. Conference from: 13.10.2010 to: 16.10.2010, Multiple Sclerosis 2010, 16 (10) Supl (1): S142.
134. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M i in. *Effect of disease-modifying therapies on cortical lesions in multiple sclerosis. A comparison study*. Multiple Sclerosis. Conference: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Dusseldorf Germany. Conference from: 2009.09.09 to: 2009.09.12. Conference Publication: (var.pagings). 15 (9 Suppl. S): S14. 2009.
135. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M i in. *Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Mult Scler 2011, [Epub ahead of print]
136. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M i in. *Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal 2012, 18(4): 418–424.
137. Caon C, Din M, Ching W. *Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing - Remitting multiple sclerosis*. European Journal of Neurology 2006, 13 (5): 471-4.

138. Carra A, Onaha P, Sinay V. *A retrospective, observational study comparing the four available immunomodulatory treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis*. European Journal of Neurology 2003, 10 (6): 671-6.
139. Clerico M, Faggiano F, Palace J i in. *Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, (2).
140. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS i in. *European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis*. Annals of Neurology 2001, 49 (3): 290-7.
141. Comi G, Filippi M. *Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) in patients with clinically isolated syndromes (CIS)*. Neurology 2008, Conference: 60th American Academy of Neurology Annual Meeting Chicago, IL United States. Conference from: 2008.04.12 to: 2008.04.19. Conference Publication: (var.pagings). 71 (2): 153.8.
142. Comi G, Martinelli V, Rodegher M i in. *Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet 2009, 374 (9700): 1503-11.
143. Comi G, Romeo M, Martinelli Boneschi F i in. *Clinical and neuroimaging predictors of responsiveness to immunomodulating therapies in a large single-center cohort of patients with RRMS*, Conference: 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS, 15th Annual Conference of Rehabilitation in MS, RIMS Gothenburg Sweden. Conference from: 13.10.2010 to: 16.10.2010, Multiple Sclerosis 2010, 16 (10) Supl (1): S170.

144. Csepány T, Sikula J, Jakab G. *Hungarian long term experience of natalizumab in multiple sclerosis patients from clinical trials*. Journal of the Neurological Sciences. 19th World Congress of Neurology Bangkok Thailand. Conference from: 2009.10.24 to: 2009.10.30. Conference Publication: (var.pagings). 285, S209.
145. Dalla Libera D, Colombo B, Annovazzi P i in. *Headache occurrence in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab: A 1-year prospective study*. Journal of Neurology. Conference: 20th Meeting of the European Neurological Society Berlin Germany. Conference from: 2010.06.19 to: 2010.06.23. Conference Publication: (var.pagings). 257: S145-S146.
146. Dalton CM, Miszkiel KA, Barker GJ i in. *Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis*. Journal of Neurology 2004, 251 (4): 407-13.
147. de Seze J, Edan G, Labalette M i in. *Effect of glatiramer acetate (Copaxone) given orally in human patients: interleukin-10 production during a phase 1 trial*. Annals of neurology 2000, 47 (5) 686.
148. Debouverie M, Moreau T, Lebrun C. *A longitudinal observational study of a cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate*. European Journal of Neurology 2007, 14 (11): 1266-74.
149. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R i in. *The Global Adherence Project (GAP): A multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. European Journal of Neurology 2011, 18 (1): pp 69-77.
150. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA. *Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes"*. Neurology 2001, 57 (4): 731-3.
151. Filippi M, Wolinsky JS, Comi G, CORAL Study Group. *Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients*

- with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study.* Lancet neurology 2006, 5 (3) 213-20.
152. Fisher E, Rudick RA, Simon JH. *Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS.* Neurology 2002, 59 (9): 1412-20.
153. Flechter S, Kott E, Steiner-Birmanns B i in. *Copolymer 1 (Glatiramer Acetate) in relapsing forms of multiple sclerosis: Open multicenter study of alternate-day administration.* Clinical Neuropharmacology 2002, 25 (1): 11-15.
154. Ford C, Goodman A,D, Johnson K. *Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: Results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate.* Multiple Sclerosis 2010, 16 (3): 342-50.
155. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP. *A prospective open-label study of glatiramer acetate: Over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients.* Multiple Sclerosis 2006, 12 (3): 309-20.
156. Gauthier SA, Glanz BI, Mandel M. *Incidence and factors associated with treatment failure in the CLIMB multiple sclerosis cohort study.* Journal of the Neurological Sciences 2009, 284 (1-2): 116-119.
157. Giovannoni G, Munschauer F, O'connor PW. *Natalizumab improves physical disability in patients with relapsing multiple sclerosis.* Journal of Neurology, Conference: 19th Meeting of the European Neurological Society Milan Italy, Conference from: 2009.06.20 to: 2009.06.24, Conference Publication: (var,pagings. 256: S124.
158. Giovannoni G, Southam E, Waubant E. *Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: Tolerability and adherence.* Multiple Sclerosis 2012, 18 (7): 932-946.
159. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A i in. *GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Neurology 2009 72 (9) 806-12.

160. Halpern R, Agarwal S, Dembek C i in. *Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: A retrospective administrative claims analysis*. Patient Preference and Adherence 2011, 5: 73-84.
161. Hasford J, Haas J. *Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - A retrospective open label study in 308 RRSM patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone)*. European Journal of Neurology, 12 (11): 916-17.
162. Healy BC, Engler D, Gholipour T i in. *Accounting for disease modifying therapy in models of clinical progression in multiple sclerosis*. Journal of the Neurological Sciences 2011, 303 (1-2): 109-113.
163. Hutchinson M. *Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis*. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007, 3 (2): 259-68.
164. Johnson KP, Brooks BR, Cohen Ja i in. *Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability*. Neurology 1998, 50: 701-708.
165. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC. *Glatiramer acetate (Copaxone): Comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial*. Multiple Sclerosis 2003, 9 (6): 585-91.
166. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC. *Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years*. Multiple Sclerosis 2000, 6 (4): 255-66.
167. Johnson KP, Ford CC, Lisak RP i in. *Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-Year data*. Acta Neurologica Scandinavica, 111 (1): 42-47. 2005.
168. Johnson KP. *Experimental therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis with copolymer-1*. Annals of Neurology 1995, 36 Suppl:S115-7.

169. Johnson KP. *Management of relapsing/remitting multiple sclerosis with copolymer 1 (Copaxone)*. Multiple sclerosis 1996, 1 (6): 325-6.
170. Kappos L, Rudick R, Polman Ch i in. *Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course, regardless of baseline disease activity*. Journal of Neurology 2010, 257 (Suppl 1): S22-3.
171. Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA i in. *A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis*. European Journal of Neurology 2001, 8 (2): 141-8.
172. Kieseier BC, Putzki N, Bates D i in. *The effect of natalizumab therapy on quality of life outcomes in multiple sclerosis patients with non-highly active disease*. Multiple Sclerosis, Conference: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Dusseldorf Germany, Conference from: 2009.09.09. to: 2009.09.12. Conference Publication: (var,pagings. 15 (9 Suppl, S): S246.
173. Korczyn AD, Nisipeanu P. *Safety profile of copolymer 1: Analysis of cumulative experience in the United States and Israel*. Journal of Neurology 1996, Supplement, 243 (1): S23-S26.
174. Kovarova I, Havrdova E, Musilov E i in. *6-year clinical data of patients treated with natalizumab. Comparison with age, sex and disease-duration matched controls treated with other disease-modifying drugs*. Journal of Neurology, Conference: 19th Meeting of the European Neurological Society Milan Italy, Conference from: 2009.06.20 to: 2009.06.24, Conference Publication: (var,pagings. 256: S166.
175. La Mantia L, Munari LM, Lovati R. *Glatiramer acetate for multiple sclerosis*. Cochrane database of systematic reviews 2010, 5.



176. La Mantia L, Vaona A, Rovaris M i in. *Interferon beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis*. Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols 2011, 9.
177. Limmroth V, Putzki N, Kachuck N.J, *The interferon beta therapies for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: Are they equally efficacious? A comparative review of open-label studies evaluating the efficacy, safety, or dosing of different interferon beta formulations alone or in combination*. Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2011, 4 (5): 281-296.
178. Mancardi GL, Amato MP, D'Alessandro R i in. *Natalizumab: A country-based surveillance program*. Neurological Sciences 2008, 29 (SUPPL, 2): S235-S237.
179. Mancardi GL, Sardanelli F, Parodi RC. *Effect of copolymer-1 on serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing remitting multiple sclerosis*. Neurology 1998, 50 (4): 1127-33.
180. Martinez-Ferez I.M, Flores-Moreno S *Efficacy and safety of immunoregulatory drugs, interferons beta and glatiramer in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Value in Health 2011, 14 (7) (pp A318),. Conference: ISPOR 14th Annual European Congress Madrid Spain. Conference Start: 2011.11.05, Conference End: 2011.11.08.
181. Mesaros S, Rocca MA, Sormani MP i in. *Clinical and conventional MRI predictors of disability and brain atrophy accumulation in RRSM: A large scale, short-term follow-up study*. Journal of Neurology 2010, 255 (9): 1378-83.
182. Metz LM, Patten SB, Archibald CJ i in. *The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2004, 75 (7): 1045-7.
183. Mikol DD, Barkhof F, Chang P i in. *Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial*. The Lancet Neurology 2008, 7 (10): 903-14.

184. Milanese C, Beghi E, Giordano L i in. *A post-marketing study on immunomodulating treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis in Lombardia: Preliminary results*. Neurological Sciences 2005, 26 (SUPPL, 4): S171-3.
185. Miller A, Shapiro S, Gershtein R i in. *Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (Copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune-deviation*. Journal of Neuroimmunology 1998, 92(1-2):113-21.
186. Miller A, Spada V, Beerkircher D i in. *Long-term (up to 22 years. open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis 2008, 14 (4): 494-499.
187. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA i in. *A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine 2003, 348 (1): 15-23.
188. Miller DH, Soon D, Fernando KT i in. *MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS*. Neurology 2007, 68 (17) : 1390-401
189. Munschauer F, Giovannoni G, O'Connor PW i in. *Effects of natalizumab treatment on sustained improvement in physical disability and quality of life in patients with relapsing multiple sclerosis*. Journal of the Neurological Sciences, Conference: 19th World Congress of Neurology Bangkok Thailand, Conference from: 2009.10.24 to: 2009.10.30, Conference Publication: (var. pagings. 285: S109.
190. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A i in. *A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis*. Archives of Medical Science 2010, 6 (2): 236-44.
191. O'Connor P, Miller D, Riester K i in. *Relapse rates and enhancing lesions in a phase II trial of natalizumab in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis 2005, 11 (5): 568-72.

192. O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ i in. *Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: Clinical and MRI effects*. Neurology 2004, 62 (11): 2038-43.
193. O'Connor PW, Polman CH, Goodman AD i in. *Efficacy and safety of natalizumab in the STRATA study*. Multiple Sclerosis, Conference: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Dusseldorf Germany, Conference from: 2009.09.09. to: 2009.09.12, Conference Publication: (var,pagings. 15 (9 Suppl, S): S241.
194. Oliver B.J, Kohli E, Kasper L. H, *Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials*. Journal of the Neurological Sciences 2011, 302: 96–105.
195. Oturai AB, Koch-Henriksen N, Petersen T i in. *Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: A Danish nationwide study*. European Journal of Neurology 2009, 16 (3): 420-3.
196. Outteryck O, Ongagna JC, Zephir H i in. *Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice*. Journal of Neurology 2010, 257 (2): 207-11.
197. Patti F, Pappalardo A. *Clinical efficacy issues in the treatment of multiple sclerosis: Update of natalizumab*. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2009, 1 (1): 45-51.
198. Pawate S, Wang L, Song Y i in. *Analysis of T2 Intensity by Magnetic Resonance Imaging of Deep Gray Matter Nuclei in Multiple Sclerosis Patients: Effect of Immunomodulatory Therapies*. Journal of Neuroimaging 2012, 22 (2): 137-144.
199. Perumal J, Caon C, Tselis A i in. *Glatiramer acetate 20mg subcutaneous twice-weekly versus daily injections: Results of a pilot, prospective, randomised, and rater-blinded clinical and MRI 2-year study in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis, Conference: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple

- Sclerosis Dusseldorf Germany, Conference from: 2009.09.09 to: 2009.09.12, Conference Publication: (var,pagings. 15 (9 Suppl, S): S249-S250.
200. Phillips JT, Kappos L, O'Connor PW i in. *The Effects of Natalizumab Monotherapy on Multiple Measures of Disability Progression in MS Patients: S02.005: 3:00 PM. [Miscellaneous]. Neurology 2006, 66 (4-Suppl. 2): A62-A63.*
201. Pickin M, Cooper CL, Chater T i in. *The Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme Monitoring Study--early results and lessons for the future, BMC neurology 2009, 9: 1.*
202. Pollmann W, Erasmus LP, Feneberg W i in. *Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in MS. Neurology 2002, 59(4):636-9.*
203. Pucci E, Giuliani G, Solari A i in. *Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews: 2011, 10.*
204. Putzki N, Pfriem A, Limmroth V i in. *Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. European Journal of Neurology 2009, 16 (2): 262-267.*
205. Putzki N, Yaldizli O, Buhler R, i in. *Natalizumab reduces clinical and MRI activity in multiple sclerosis patients with high disease activity: Results from a multicenter study in Switzerland. European Neurology 2010, 63 (2): 101-6.*
206. Putzki N, Yaldizli O, Maurer M i in. *Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from a multicenter study in German speaking countries. European Journal of Neurology 2010, 17 (1): 31-7.*
207. Putzki N, Yaldizli O, Tettenborn B i in. *Multiple sclerosis associated fatigue during natalizumab treatment. Journal of the Neurological Sciences 2009, 285 (1-2): 109-113.*

208. Qizilbash N, Mendez I, Sanchez-de La Rosa R *Benefit-risk analysis of glatiramer acetate for relapsing-remitting and clinically isolated syndrome multiple sclerosis* Clinical Therapeutics 2012, 1 (34): 159-176.
209. Qizilbash N, Mendez I, Sanchez-de la Rosa R, *Risk-benefit analysis of therapy in multiple sclerosis*. Value in Health 2011, 14 (7): A317-A318. Conference: ISPOR 14th Annual European Congress Madrid Spain. Conference Start: 2011.11.05 Conference End: 2011.11.08.
210. Rajagopalan K, Kamat S, Stephenson J,J i in. *What do multiple sclerosis patients experience? Effect of natalizumab on disease-specific quality of life over time*. Journal of Managed Care Pharmacy, Conference: 22nd Annual Meeting and Showcase of the Academy of Managed Care Pharmacy, AMCP San Diego, CA United States, Conference from: 2010.04.07 to: 2010.04.10, Conference Publication: (var,pagings. 16 (2): 168.
211. Ramio-Torrenta L, Feixas C, Laguillo G i in. *Clinical and radiological effect of natalizumab as treatment for multiple sclerosis in the clinical practice of a medium-sized general hospital*. Multiple Sclerosis, Conference: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Dusseldorf Germany, Conference from: 2009.09.09 to: 2009.09.12, Conference Publication: (var,pagings. 15 (9 Suppl, S): S245.
212. Romeo M, Martinelli V, Perego E i in. *Early brain MRI activity may predict disability progression after 5 years in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with immunomodulatory treatments*. Journal of Neurology 2011, 258: S153. Conference: 21st Meeting of the European Neurological Society Lisbon Portugal. Conference Start: 2011.05.28, Conference End: 2011.05.31.
213. Rovaris M, Codella M, Moiola L i in. *Effect of glatiramer acetate on MS lesions enhancing at different gadolinium doses*. Neurology 2002, 59(9) :1429-32.
214. Rovaris M, Comi G, Ladkani D i in. *Short-term correlations between clinical and MR imaging findings in relapsing-remitting multiple sclerosis*. American Journal of Neuroradiology 2003, 24 (1): 75-81.

215. Rovaris M, Comi G, Rocca MA i in. *Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: A multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial.* Multiple Sclerosis 2007, 13 (4): 502-8.
216. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, i in. *Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: Effect of glatiramer acetate and implications.* Brain 2001, 124 (9): 1803-12.
217. Rudick R, Kappos L, Polman C i in. *Long-term outcomes in natalizumab-treated patients who were free of disease activity over the 2-year AFFIRM study.* Multiple Sclerosis 2011, 17 (10 SUPPL. 1): S219. Conference: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam Netherlands. Conference Start: 2011.10.19, Conference End: 2011.10.22.
218. Rudick RA, Miller D, Hass S i in. *Health-related quality of life in multiple sclerosis: Effects of natalizumab.* Annals of Neurology 2007, 62 (4): 335-46.
219. Salama HH, Abu-Hashim EM, El Bakry M i in. *Twelve-month comparative study of the impacts of IFN $\beta$ -1a (Avonex, IFN $\beta$ -1b (Betaseron) and Glatiramer acetate (Copaxone) on the clinical, MRI and immunological responses in relapsing-remitting multiple sclerosis.* Neurosciences (Official Journal of the Pan Arab Union of Neurological Sciences) 2003, 8 (1) Suppl 93-94.
220. Sanford M, Lyseng-Williamson K.A, Celius E.G i in. *Subcutaneous recombinant interferon-beta-1a (Rebif): A review of its use in the treatment of relapsing multiple sclerosis.* Drugs 2011, 71 (14): 1865-1891.
221. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, i in. *Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: Minimal changes in a 10-year clinical trial.* Journal of the Neurological Sciences 2007, 255 (1-2): 57-63.
222. Selmaj K, Czlonkowska A, Drozdowski W i in. *Efficacy and safety of natalizumab re-dosing and treatment in patients from Poland.* Journal of Neurology. Conference: 21st Meeting of the European Neurological Society

- Lisbon Portugal. Conference from: 28 05 2011 to 31 05 2011. Conference Publication: 258: S256-S257.
223. Sheremata WA, Vollmer, Stone LA. *A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with MS*. *Neurology* 1999, 52(5):1072-4.
224. Sheremata WA. *Reduction of Relapses in Multiple Sclerosis After Natalizumab (Antegren) Treatment*. Program and Abstracts, American neurological Association 2009 15 (8) 507.
225. Sindic CJM, Seeldrayers P, Vande Gaer L i in. *Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium*. *Acta Neurologica Belgica* 2005, 105 (2): 81-85.
226. Stangel M, Sorensen PS, Petersen T, i in. *Natalizumab utilisation and safety in the TYGRIS programme in the European Union*. Multiple Sclerosis, Conference: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Dusseldorf Germany, Conference from: 2009.09.09 to: 2009.09.12, Conference Publication: (var,pagings. 15 (9 Suppl, S): S234.
227. Stuve O, Cravens PD, Frohman EM i in. *Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy*. *Neurology*, 72(5):396-401, 2009 Feb 3,
228. Tedeschi G, Amato M,P, D'Alessandro Ri in. *The pharmacovigilance program on natalizumab in Italy: 2 Years of experience*. *Neurological Sciences* 2009, 30 (SUPPL, 2): S163-S165.
229. Tilbery CP, Mendes MF, Santos De Oliveira BE i in. *Immunomodulatory treatment in multiple sclerosis: Experience at a Brazilian center with 390 patients*. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2006, 64 (1): 51-54.
230. Tremlett HL, Oger J. *Ten years of adverse drug reaction reports for the multiple sclerosis immunomodulatory therapies: A Canadian perspective*. *Multiple Sclerosis* 2008, 14 (1): 94-105.

231. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R i in. *The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS*. *Neurology* 1999, 53 (3): 466-72.
232. Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F i in. *Postwithdrawal rebound increase in T2 lesional activity in natalizumab-treated MS patients*. *Neurology* 2008, 70 (13) Pt 2: 1150-1
233. Vlahiotis A, Sedjo R, Cox ER i in. *Gender differences in self-reported symptom awareness and perceived ability to manage therapy with disease-modifying medication among commercially insured multiple sclerosis patients*. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2010, 16 (3): 206-216.
234. Waucquier N, Libersa C, Bene J i in. *Clinical evolution of 150 patients with multiple sclerosis treated with Natalizumab (Tysabri) during 24 month*. *Fundamental and Clinical Pharmacology, Conference: 14th Annual Meeting of the French Society of Pharmacology and Therapeutics, the 77th Annual Meeting of the Society of Physiology, the 31st Pharmacovigilance Meeting, the 11th APNET Seminar and the 8th CHU CIC Meeting Bordeaux France, Conference from: 2010.03.23 to: 2010.03.25, Conference Publication: (var,pagings. 24: 12)*
235. Weinstein A, Schwid SIL, Schiffer RB, i in. *Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer*. *Archives of Neurology* 1999, 56 (3): 319-24.
236. Weinstock-Guttman B, Galetta S.L, Giovannoni G i in. *Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS*. *Journal of Neurology* 2012, 259 (5): 898-905.
237. Werneck LC, Lorenzoni PJ, Radunz VA i in. *Influence of treatment in multiple sclerosis disability: An open, retrospective, non-randomized long-term analysis*. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2010, 68 (4): 511-21.
238. West TW, Cree BAC. *Natalizumab dosage suspension: Are we helping or hurting?* *Annals of Neurology* 2010, 68 (3): 395-9.



239. Wolinsky JS, Comi G, Filippi M i in. *Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained*. *Neurology* 2002, 59 (8): 1284-6.
240. Wolinsky JS, Narayana PA, Johnson KP i in. *United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates*. *Multiple Sclerosis* 2001, 7 (1): 33-41.
241. Wynn D, Meyer C, Allen N. *Optimal dosing of immunomodulating drugs: A dose-comparison study of GA in RRSM*. *Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology* 2008, 3 (1): 137-51.
242. Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R, i in. *Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Health and Quality of Life Outcomes* 2008, 6: 67.
243. Zivadinov R, Dwyer M.G, Hussein S i in. *Voxel-wise magnetization transfer imaging study of effects of natalizumab and IFNbeta-1a in multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis* 2012, 18(8): 1125-1134
244. Zwibel HL. *Glatiramer acetate in treatment-naive and prior interferon-beta-1b- treated multiple sclerosis patients*. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006, 113 (6): 378-86.

## **Etap V**

245. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M. *Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004, 75 (5): 706-10.
246. Barbero P, Verdun E, Bergui M. *High-dose, frequently administered interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term: The interferon beta dose-reduction study*. *Journal of the Neurological Sciences*. 222 (1-2): 13-19. 2004. Date of Publication: 15 Jul 2004.

247. Baum K, O'Leary C, Coret Ferrer F. *Comparison of injection site pain and injection site reactions in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a or 1b*. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 13 (9): 1153-1160. 2007. Date of Publication: Nov 2007.
248. Benatar M. *Interferon beta-1a and beta-1b for treatment of multiple sclerosis*. Lancet 2002. 360(9343):1428; author reply 1428-9.
249. Bencsik K, Rajda C, Favesi J. *Experiences with interferon-beta-1b treatment in MS after three year follow-up*. Swiss Medical Weekly 2002, 132(17-18):237.
250. Bonavita S, Dinacci D, Lavorgna L. *Treatment of multiple sclerosis with interferon beta in clinical practice: 2-year follow-up data from the South Italy Mobile MRI Project*. Neurological Sciences 2006, 27 (SUPPL. 5): s365-s8. 2006.
251. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M i in *Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2012, 18 (4) (pp 418-424)
252. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M. *Efficacy of subcutaneous interferon beta-1a in patients with early-stage multiple sclerosis enrolled in the prevention of relapses and disability by Interferon B-1a subcutaneously in Multiple Sclerosis study: Results of a post hoc analysis*. Multiple Sclerosis. Conference: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Dusseldorf Germany. Conference from: 2009.09.09 to: 2009.09.12. Conference Publication: (var.pagings). 15 (9 Suppl. S): S14. 2009.
253. Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F. *Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta-1a or 1b therapy: Predictive factors of thyroid disease development and duration*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005, 90 (7): 4133-7.
254. Carra A, Onaha P, Sinay V. *A retrospective, observational study comparing the four available immunomodulatory treatments for relapsing-*

- remitting multiple sclerosis*. *European Journal of Neurology* 2003. 10 (6): 671-676. 2003
255. Cocco E, Marchi P, Floris G. *Effect of dose and frequency of interferon beta-1a administration on clinical and magnetic resonance imaging parameters in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Functional Neurology* 2006, 21 (3): 145-9.
256. Comi G, De Stefano N, Freedman MS i in *Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): A phase 3 randomised controlled trial*, *The Lancet Neurology* 2012, 11 (1) (pp 33-41)
257. Comi G, Filipi M, Barkhof F. *Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study*. *Lancet* 2001, May 19;357(9268): 1576-82.
258. Comi G, Kappos L, De Stefano N i in *Safety of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients at high risk of conversion to multiple sclerosis: Results of the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled REFLEX trial*, *Journal of Neurology*. Conference: 21st Meeting of the European Neurological Society Lisbon Portugal. Conference Start: 2011.05.28. Conference End: 2011.05.31. Conference Publication: (var.pagings). 258 (pp S265), 2011
259. Coyle P, Singer B, Cohen B. *Efficacy of subcutaneous interferon beta-1a in patients with early-stage multiple sclerosis enrolled in the prevention of relapses and disability by Interferon B-1a subcutaneously in Multiple Sclerosis study: Results of a post hoc analysis*. *Multiple Sclerosis*. Conference: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Dusseldorf Germany. Conference from: 2009.09.09. to: 2009.09.12. Conference Publication: (var.pagings). 15 (9 Suppl. S): S236.
260. De Stefano N, Comi G, Freedman M i in *MRI results from a phase III, randomised, doubleblind, placebo-controlled, multi-centre trial (REFLEX) of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first*

- demyelinating event suggestive of multiple sclerosis*, Journal of Neurology. Conference: 21st Meeting of the European Neurological Society Lisbon Portugal. Conference Start: 2011.05.28. Conference End: 2011.05.31. Conference Publication: (var.pagings). 258 (pp S48-S49), 2011
261. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B i in *Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: Further outcomes from the IMPROVE study*, Journal of the Neurological Sciences 2012, 312 (1-2) (pp 97-101)
262. Dubois BD, Keenan E, Porter BE. *Interferon beta in multiple sclerosis: Experience in a British specialist multiple sclerosis centre*. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2003, 74 (7): 946-9.
263. Durelli L, Barbero P, Clerico M. *INCOMIN Trial Study Group. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Neurology 2006, 67(12):2264; author reply 2264-5.
264. Durelli L, Clerico M. *The importance of maintaining effective therapy in multiple sclerosis*. Journal of Neurology 2005, 252 (SUPPL. 3): iii38-iii43.
265. Durelli L, Oggero A, Verdun E. *Does high-dose interferon beta-1b improve clinical response in more severely disabled multiple sclerosis patients?*. Journal of the Neurological Sciences 2000, 178(1): 37-41.
266. Durelli L, Verdun E, Barbero P. *Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN)*. Lancet 2002, 359 (9316) 1453-60.
267. Ebers G (a), Goodin D, Reder A, i in *Cause of death in patients with multiple sclerosis examined in the 21-Year Long-Term Follow-Up study*. Journal of Neurology. Conference: 21st Meeting of the European Neurological Society Lisbon Portugal. Conference Start: 2011.05.28. Conference End: 2011.05.31. Conference Publication: (var.pagings). 258 (pp S98)
268. Ebers G, Lee D, Rice G. *Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: The OWIMS study*. Neurology 1999, 53(4):679-86.

269. Ebers GC (b), Cook S, Cutter G i in *Cause of death in multiple sclerosis patients from the 21-year long-term follow-up study*, European Journal of Neurology. Conference: 15th Congress of the EFNS Budapest Hungary. Conference Start: 2011.09.10. Conference End: 2011.09.13. Conference Publication: (var.pagings). 18 (pp 60)
270. Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A. *Long-term follow-up of the original interferon-beta1b trial in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study*. Clin Ther 2009 31 8 1724-36.
271. Ebers GC, Traboulsee A, Li D. *Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2010, 81 (8): 907-12.
272. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. *Comparison of interferon beta products and azathioprine in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*. Journal of Neurology 2007. 254 (12): 1723-28.
273. Flechter S, Vardi J, Pollak L. *Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: An open-label 2-year follow-up*. Journal of the Neurological Sciences 2002, 197 (1-2): 51-55.
274. Freedman MS, Comi G, De Stefano N i in *Efficacy of subcutaneous interferon-beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event: The REbif FLEXible dosing in early multiple sclerosis (REFLEX) study-outcomes in patients stratified by the 2010 McDonald criteria*, Multiple Sclerosis. Conference: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam Netherlands. Conference Start: 2011.10.19. Conference End: 2011.10.22. Conference Publication: (var.pagings). 17 (10 SUPPL. 1) (pp S404-S405), 2011
275. Freedman MS, Comi G, Kappos L i in *Safety and immunogenicity of 2 dosing frequencies of subcutaneous interferon-beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: Results of the phase 3, randomised, double-blind, placebocontrolled, REFLEX trial*, Multiple

- Sclerosis. Conference: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam Netherlands. Conference Start: 2011.10.19. Conference End: 2011.10.22. Conference Publication: (var.pagings). 17 (10 SUPPL. 1) (pp S184-S185), 2011
276. Freedman MS, Francis GS, Sanders EACM. *Randomized study of once-weekly interferon beta-1a therapy in relapsing multiple sclerosis: Three-year data from the OWIMS study*. Multiple Sclerosis 2005, 11 (1): 41-45.
277. Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. *Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review* (Structured abstract). Archives of Internal Medicine 2002, 162 (19): 2161-9.
278. Gerschlager W, Beisteiner R, Deecke L. *Electrophysiological, neuropsychological and clinical findings in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b: a 1-year follow-up*. European Neurology 2000, 44(4):205-9.
279. Gobbi C, Zecca C, Linnebank M i in, *Final results of the SAME (Swiss Analysis of Multiple Sclerosis) study comparing four disease-modifying treatments for multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis. Conference: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam Netherlands. Conference Start: 2011.10.19. Conference End: 2011.10.22. Conference Publication: (var.pagings). 17 (10 SUPPL. 1) (pp S422), 2011
280. Gold R, Rieckmann P, Chang P. *The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4 year data from the PRISMS study*. Eur J Neurol. 2005, 12(8):649-56.
281. Goodin DS, Reder AT, Ebers G i in *Mortality outcomes for interferon beta-1b versus placebo 21 years following randomization.*, *Annals of Neurology*. Conference: 136th Annual Meeting of the American Neurological Association, ANA San Diego, CA United States. Conference Start: 2011.09.25. Conference End: 2011.09.27. Conference Publication: (var.pagings). 70 (pp S66)

282. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC i in *Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b trial*, *Neurology* 2012, 78(17):1315-22
283. Goodin DS. *A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Neurology* 2006. 67(7):1313-4.
284. Graber JJ, Ford D, Zhan M. *Cytokine changes during interferon-beta therapy in multiple sclerosis: Correlations with interferon dose and MRI response*. *Journal of Neuroimmunology* 2007, 185 (1-2): 168-74.
285. Haas J, Firzlaff M. *Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - A retrospective open label study in 308 RRSM patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone)*. *European Journal of Neurology* 2005, 12 (6): 425-31.
286. Hartung HP. *Current status of interferon beta-1b in multiple sclerosis therapy*. *Medizinische Klinik (Munich, Germany 1983)* 2001, 96 Suppl 1: 11-16.
287. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C. *Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS*. *Neurology* 2006, 67 (6): 944-953.
288. Kappos L. *Interferon beta-1a and beta-1b for treatment of multiple sclerosis*. *Lancet* 2002, 360(9343):1428; author reply 1428-9.
289. Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP. *Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up*. *Journal of interferon research* 1993, 13 5 333-40.
290. Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Helweg-Larsen S. *The Danish National Project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis* 2000, 6 (3) 172-5.
291. Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T. *A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Neurology* 2006, 66 (7) 1056-60.

292. Kurne A, Terzi M, Aydin OF. *Interferon-beta therapy in multiple sclerosis patients: Is response age dependent?*. Journal of Neurological Sciences 2009, 26 (2): 131-138.
293. Li DKB, Paty DW, Ebers GC. *Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing- remitting multiple sclerosis*. Ann Neurol. 1999, 46(2):197-206.
294. Limmroth V, Malessa R, Zettl UK. *Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): A comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis*. Journal of Neurology 2007, 254 (1): 67-77.
295. Liu C, Blumhardt LD. *Randomized, double-blind, placebo controlled study of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a categorical disability trend analysis*. Mult Scler. 2002, 8 (1): 10-4.
296. Malucchi S, Sala A, Gilli F. *Neutralizing antibodies reduce the efficacy of beta IFN during treatment of multiple sclerosis*. Neurology 2004, 62 (11): 2031-7.
297. Mazdeh M, Afzali S, Jaafari MR. *The therapeutic effect of avonex, rebif and betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: A comparative study*. Acta Medica Iranica 2010, 48 (2): 83-8.
298. McCormack PL, Scott LJ. *Spotlight on Interferon-beta-1b in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis*. BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy 2004, 18 (5): 343-7.
299. Mikol DD, Barkhof F, Chang P. *Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial*. The Lancet Neurology 2008, 7 (10): 903-14.



300. Milanese C, Beghi E, Giordano L. *A post-marketing study on immunomodulating treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis in Lombardia: Preliminary results*. *Neurological Sciences* 2005, 26 (SUPPL. 4): 171-3. 2005.
301. Milanese C, La Mantia L, Palumbo R. *Interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: A post-marketing study in Lombardia, Italy*. *Italian Journal of Neurological Sciences* 1999, 20 (5): 297-302.
302. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. *A systematic review on the efficacy of interferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis: comparison of different formulations (Structured abstract)*. *International Journal of Pharmacology* 2010, 6 (5): 638-644.
303. O'Connor P, Arnason B, Comi G. *Interferon beta-1b 500 mcg, interferon beta-1b 250 mcg and glatiramer acetate: Primary outcomes of the betaferon/betaseron efficacy yielding outcomes of a new dose study*. *Neurology*. Conference: 60th American Academy of Neurology Annual Meeting Chicago, IL United States. Conference from: 20080412 to: 20080419. Conference Publication: (var.pagings). 71 (2): 153-4.
304. Onesti E, Bagnato F, Tomassini V. *Interferon beta treatment of MS in the daily clinical setting: A 3-year post-marketing study*. *Neurological Sciences* 2003, 24 (5): 340-5.
305. Paolillo A, Pozzilli C, Giugni E. *A 6-year clinical and MRI follow-up study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon-beta*. *European Journal of Neurology* 2002, 9 (6): 645-55.
306. Patten SB, Metz LM. *Interferon beta-1 a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial*. *Mult Scler*. 2001, 7(4): 243-8.
307. Patti F, Pappalardo A, Florio C. *Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-Year results of an observational head-to-head study*. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006, 113 (4): 241-7.

308. Patti F, Pia Amato M, Bastianello S. *Subcutaneous interferon beta-1a has a positive effect on cognitive performance in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year results from the COGIMUS study*. Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2009, 2 (2): 67-77.
309. Paty DW, Li DKB. *UBC MS/MRI Study Group, The IFNB Multiple Sclerosis Study Group Interferon-beta-1b (betaseron) is effective in relapsing-remitting MS. II. MRI evaluation of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Comment in: Neurology, 1994; 44: 186-90.
310. Paty DW, Li DKB. *UBC MS/MRI Study Group, The IFNB Multiple Sclerosis Study Group Interferon-beta-1b (betaseron) is effective in relapsing-remitting MS. II. MRI evaluation of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Neurology 1993, 43 (4): 1440.
311. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS. *Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b*. Neurology 1996, 47 (6): 1463-8.
312. Plosker GL. *Interferon-beta-1b: A review of its use in multiple sclerosis*, CNS Drugs 2011, 25 (1) (pp 67-88)
313. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G. *Response to interferon-beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A comparison of different clinical criteria*. Multiple Sclerosis 2006, 12 (3): 281-6.
314. Pozzilli C, Bastianello S, Koudriavtseva T. *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group*. Lancet 1998, 352(9139):1498-504.
315. Pozzilli C, Prosperini L, Sbardella E. *Post-marketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: The Roman experience*. Neurological Sciences 2005, 26 (SUPPL. 4): 174-8.

316. Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A i in. *Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS*. *Neurology* 2010, 74 (23): 1877-1885.
317. Rice George PA, Incorvaia B, Munari Luca M. *Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2001 Issue 4 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK
318. Rio J, Tintore M, Nos C. *Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre*. *Journal of Neurology* 2005, 252 (7): 795-800.
319. Roskell NS, Zimovetz EA, Rycroft CE i in *Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: A meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod*, *Current Medical Research and Opinion* 2012, 28 (5) (pp 767-780)
320. Routhuizen LE, Buclin T, Spertini F. *Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study*. *The Once weekly interferon from MS Study group*. *Neurology* 1999, 11 53(4): 679-86.
321. Ruggieri RM, Settapani N, Viviano L. *Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis*. *Neurological Sciences* 2003, 24 (5): 361-4.
322. Russo P, Paolillo A, Caprino L. *Effectiveness of interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: An Italian cohort study*. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2004, 10 (4): 511-18.
323. Sibley WA. *Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial*. *Neurology* 1995, 45 (7): 1277-85.
324. Sormani MP, Calabrese M, Signori A i in *Modelling the distribution of MRI-derived new cortical lesions in multiple sclerosis. Implications for clinical trials*, *Multiple Sclerosis. Conference: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam Netherlands. Conference Start: 2011.10.19. Conference*

- End: 2011.10.22. Conference Publication: (var.pagings). 17 (10 SUPPL. 1) (pp S32-S33), 2011
325. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF. *Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: A non-experimental, retrospective, cohort study*. *Clinical Drug Investigation* 2010, 30 (2): 89-100.
326. Traboulsee A, Constantinescu C, Kappos L. *Efficacy of subcutaneous interferon beta-1a in patients with early-stage multiple sclerosis enrolled in the prevention of relapses and disability by Interferon B-1a subcutaneously in Multiple Sclerosis study: Results of a post hoc analysis*. *Multiple Sclerosis Conference: 25th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Dusseldorf Germany. Conference from: 2009.09.09 to: 2009.09.12. Conference Publication: (var.pagings). 15 (9 Suppl. S): S126-7.*
327. Trojano M, Liguori M, Paolicelli D. *Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: An independent postmarketing study in southern Italy*. *Multiple Sclerosis* 2003, 9 (5): 451-7.
328. Trojano M, Paolicelli D, Zimatore GB. *The IFN beta treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy*. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2005, 26 Suppl 4: S179-82.
329. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A. *New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis*. *Annals of Neurology* 2007, 61 (4): 300-6.
330. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D. *Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis*. *Annals of Neurology* 2009, 66 (4): 513-20.
331. Trojano M, Russo P, Fuiani A. *The Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN): The risk of worsening according to IFN beta exposure in multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis* 2006, 12 (5): 578-85.

332. Uitdehaag B, Constantinescu C, Cornelisse P i in *Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Exploratory analyses from the PRISMS long-term follow-up study*, Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2011, 4 (1) (pp 3-14)
333. Wroe SJ. *Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis*. Journal of International Medical Research 2005, 33 (3): 309-18.
334. Wu X, Kuusisto H, Dastidar P. *Once-weekly 22 microg subcutaneous IFN-beta-1a in secondary progressive MS: a 3-year follow-up study on brain MRI measurements and serum MMP-9 levels*. Acta Neurol Scand. 2007, 116(1): 43-8.
335. Zhao GJ, Traboulsee A, Li D. *Can changes of the third ventricular width on MRI demonstrate treatment effect in patients with multiple sclerosis?*. Journal of the Neurological Sciences. Conference: 19th World Congress of Neurology Bangkok Thailand. Conference from: 2009.10.24. to: 2009.10.30. Conference Publication: (var.pagings). 285: S200.