

Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego

Analiza kliniczna

Katarzyna Jaśkowiak, Alicja Wójcik, Dominik Golicki, Maciej Niewada



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

Katarzyna Jaškowiak, Alicja Wójcik, Dominik Golicki, Maciej Niewada – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- mgr inż. Katarzyna Jaškowiak: wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- mgr inż. Alicja Wójcik, ekstrakcja danych, opis metodyki metaanalizy sieciowej, synteza jakościowa i ilościowa;
- dr n. med. Dominik Golicki: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- dr n. med. Maciej Niewada: koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Maciej Niewada

maciej.niewada@healthquest.pl

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Biogen Idec Poland Sp. z o.o.

Ul. Poleczki 35, 02-822 Warszawa, Poland

Tel: + 48 22 351 51 04

Fax: +48 22 351 51 01

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu

Cezary Glogowski

Head of Public Affairs

Biogen Idec Poland Sp. z o.o.

Ul. Poleczki 35, 02-822 Warszawa, Poland

Tel: + 48 22 351 51 04

Fax: +48 22 351 51 01

Tel. kom.: +48 504 110 092

Email: cezary.glogowski@biogenidec.com

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	15
STRESZCZENIE	17
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	25
2 CEL ANALIZY	26
2.1 METODYKA.....	27
2.1.1 Strategia wyszukiwania badań.....	27
2.1.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	29
2.1.3 Strategia ekstrakcji danych.....	30
2.1.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	30
2.1.5 Metody syntezy danych.....	31
2.1.5.1 Zmienne dychotomiczne.....	32
2.1.5.2 Zmienne o rozkładzie Poisson.....	32
2.1.5.3 Zmienne ciągłe.....	33
2.1.6 Metoda porównania pośredniego.....	33
3 WYNIKI	35
3.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	35
3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	38
3.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	42
3.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	44
3.2.3 Opis populacji.....	46
3.2.4 Opis punktów końcowych	52
3.2.5 Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)	55
3.2.5.1 Skuteczność.....	55
3.2.5.1.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	55
3.2.5.1.2 Rzut choroby	56

3.2.5.1.3	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące	57
3.2.5.1.4	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy	58
3.2.5.1.5	Brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI	59
3.2.5.1.6	Brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI	59
3.2.5.1.7	Brak nowych zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem	60
3.2.5.1.8	Liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI	60
3.2.5.1.9	Liczba nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI	61
3.2.5.1.10	Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI	62
3.2.5.2	Jakość życia	64
3.2.5.2.1	Kwestionariusz SF-36	64
3.2.5.2.2	Kwestionariusz EQ-5D	72
3.2.5.2.3	Wizualna skala analogowa (VAS)	74
3.2.5.3	Bezpieczeństwo	76
3.2.5.3.1	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	76
3.2.5.3.2	Zdarzenia niepożądane łącznie	76
3.2.5.3.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane	77
3.2.5.3.4	Zaczerwienienie skóry (ang. <i>Flushing</i>)	78
3.2.5.3.5	Biegunka	79
3.2.5.3.6	Nudności	79
3.2.5.3.7	Ból w nadbrzuszu	80
3.2.5.3.8	Białkomocz	80
3.2.5.3.9	Inne zdarzenia niepożądane	81
3.2.6	Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatiramery (porównanie bezpośrednie)	84
3.2.6.1	Skuteczność	84
3.2.6.1.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów	84
3.2.6.1.2	Rzut choroby	84

3.2.6.1.3	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące	85
3.2.6.1.4	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy	85
3.2.6.1.5	Brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI	85
3.2.6.1.6	Brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI	86
3.2.6.1.7	Liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI	86
3.2.6.1.8	Liczba nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI	87
3.2.6.1.9	Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem.....	87
3.2.6.2	Jakość życia	88
3.2.6.2.1	Kwestionariusz SF-36	88
3.2.6.2.2	Kwestionariusz EQ-5D.....	91
3.2.6.2.3	Wizualna skala analogowa (VAS).....	91
3.2.6.3	Bezpieczeństwo.....	93
3.2.7	Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru (porównanie pośrednie przez placebo)	96
3.2.7.1	Skuteczność.....	96
3.2.7.1.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów	96
3.2.7.1.2	Rzut choroby	97
3.2.7.1.3	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące	97
3.2.7.2	Bezpieczeństwo.....	98
3.2.8	Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg (porównanie pośrednie przez placebo)	99
3.2.8.1	Skuteczność.....	99
3.2.8.1.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów	99
3.2.8.1.2	Rzut choroby	100
3.2.8.1.3	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące	100
3.2.8.1.4	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy	101

3.2.8.2	Bezpieczeństwo.....	101
3.2.9	Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg (porównanie pośrednie przez octan glatirameru).....	102
3.2.9.1	Skuteczność.....	103
3.2.9.1.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	103
3.2.9.2	Bezpieczeństwo.....	103
3.2.10	Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 22 µg (porównanie pośrednie przez placebo).....	105
3.2.10.1	Skuteczność.....	105
3.2.10.1.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	105
3.2.10.1.2	Rzut choroby.....	106
3.2.10.2	Bezpieczeństwo.....	106
3.2.11	Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg (porównanie pośrednie przez placebo).....	107
3.2.11.1	Skuteczność.....	108
3.2.11.1.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	108
3.2.11.1.2	Rzut choroby.....	108
3.2.11.2	Bezpieczeństwo.....	109
3.2.12	Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg (porównanie pośrednie przez octan glatirameru).....	110
3.2.12.1	Skuteczność.....	110
3.2.12.1.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	110
3.2.12.1.2	Rzut choroby.....	111
3.2.12.1.3	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy	111
3.2.12.1.4	Brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.....	112
3.2.12.1.5	Brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.....	112
3.2.12.2	Bezpieczeństwo.....	113
3.2.13	Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1b (porównanie pośrednie przez placebo).....	114
3.2.13.1	Skuteczność.....	115

3.2.13.1.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów	115
3.2.13.1.2	Rzut choroby.....	115
3.2.13.2	Bezpieczeństwo.....	116
3.2.14	Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1b (porównanie pośrednie przez octan glatirameru)	116
3.2.14.1	Skuteczność.....	117
3.2.14.1.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów	117
3.2.14.1.2	Rzut choroby.....	117
3.2.14.1.3	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące	118
3.2.14.2	Bezpieczeństwo.....	118
3.2.15	Metaanaliza sieciowa.....	120
3.2.15.1	Skuteczność.....	120
3.2.15.1.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów	120
3.2.15.1.2	Wskaźnik rocznej częstości rzutów wymagających leczenia sterydami	125
3.2.15.1.3	Rzut choroby.....	128
3.2.15.1.4	Zmiana w skali EDSS.....	131
3.2.15.1.5	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące	133
3.2.15.1.6	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy	134
3.2.15.2	Bezpieczeństwo.....	136
3.2.15.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem	136
3.2.15.2.2	Zaburzenia żołądka i jelit.....	139
3.2.15.2.3	Zakażenia	144
3.2.15.2.4	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.....	147
3.2.15.2.5	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	150
3.2.15.2.6	Zaburzenia serca	152
3.2.15.2.7	Zaburzenia krwi i układu chłonnego.....	154
3.2.15.2.8	Zaburzenia układu nerwowego.....	156

3.2.15.2.9	Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane podczas badań klinicznych i badania diagnostyczne	159
3.2.15.3	Tolerancja leczenia	167
3.2.15.4	Zestawienie wyników metaanalizy sieciowej	173
3.2.16	Informacje z EMA i FDA dotyczące bezpieczeństwa fumaranu dimetylu 179	
4	OGRANICZENIA ANALIZY	180
5	DYSKUSJA	183
5.1	Dostępne dane i zastosowane metody	183
5.2	Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	184
5.3	Wyniki przeglądu badań pierwotnych	184
5.4	Wyniki innych analiz	190
6	WNIOSKI	196
7	ANEKS	197
7.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu.....	197
7.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta i octanu glatirameru	201
7.3	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	207
7.4	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 208	
7.5	Zestawienie zakwalifikowanych do przeglądu badań wtórnych dotyczących fumaranu dimetylu.....	212
7.6	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia	213
7.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących fumaranu dimetylu.....	214
7.8	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych do porównania pośredniego 215	
7.9	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących fumaranu dimetylu wraz z powodem odrzucenia	218
7.10	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych z porównania pośredniego wraz z powodem odrzucenia	219

7.11	Opis badań włączonych do porównania pośredniego	227
7.11.1	Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego.....	227
7.11.2	Wiarygodność badań zakwalifikowanych do porównania pośredniego	234
7.11.3	Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego	242
7.11.4	Opis punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.....	262
7.12	Wyniki przeglądu badań pierwotnych włączonych do porównania pośredniego	271
7.12.1	Skuteczność i bezpieczeństwo octanu glatirameru vs placebo.....	271
7.12.1.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	271
7.12.1.2	Rzut choroby	272
7.12.1.3	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące	273
7.12.1.4	Zdarzenia niepożądane	274
7.12.2	Skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1a 30 µg raz na tydzień vs placebo	276
7.12.2.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	276
7.12.2.2	Rzut choroby	276
7.12.2.3	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii	277
7.12.2.4	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.....	277
7.12.2.5	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	278
7.12.2.6	Ciężkie zdarzenia niepożądane	279
7.12.2.7	Inne zdarzenia niepożądane	279
7.12.3	Skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1a 30 µg raz na tydzień vs octan glatirameru.....	281
7.12.3.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	281
7.12.3.2	Zdarzenia niepożądane	281
7.12.4	Skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1a 22 µg 3 razy w tygodniu vs placebo.....	284
7.12.4.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	284
7.12.4.2	Rzut choroby	284

7.12.4.3	Zdarzenia niepożądane	285
7.12.5	Interferon beta-1a 44 µg 3 razy w tygodniu vs placebo	285
7.12.5.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	285
7.12.5.2	Rzut choroby	286
7.12.5.3	Ból głowy	286
7.12.5.4	Inne zdarzenia niepożądane	287
7.12.6	Interferon beta-1a 44 µg 3 razy w tygodniu vs octan glatirameru.....	289
7.12.6.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	289
7.12.6.2	Rzut choroby	289
7.12.6.3	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesiące	290
7.12.6.4	Brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.....	290
7.12.6.5	Brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI	291
7.12.6.6	Zdarzenia niepożądane	291
7.12.7	Interferon beta-1b vs placebo.....	293
7.12.7.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	293
7.12.7.2	Rzut choroby	293
7.12.7.3	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	294
7.12.7.4	Inne zdarzenia niepożądane	295
7.12.8	Interferon beta-1b vs octan glatirameru	297
7.12.8.1	Wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	297
7.12.8.2	Rzut choroby	297
7.12.8.3	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące	298
7.12.8.4	Zdarzenia niepożądane	299
7.13	Dane jednostkowe dla punktu końcowego: roczna częstość rzutów stwardnienia rozsianego.....	302
7.14	Założenia metody porównania pośredniego opracowanej przez Buchera i wsp.	304
7.15	Metaanaliza sieciowa (MTC)	305
7.15.1	Strategia wyszukiwania badań.....	306

7.15.2	Kryteria kwalifikacji badań.....	306
7.15.3	Ekstrakcja i ocena jakości danych.....	308
7.15.4	Uzupełnianie brakujących wyników.....	308
7.15.4.1	Zmienne dychotomiczne.....	308
7.15.4.2	Zmienne ciągłe.....	309
7.15.4.3	Zmienne o rozkładzie Poissona.....	309
7.15.5	Analiza statystyczna.....	309
7.15.6	Specyfikacja modelu.....	311
7.15.6.1	Model dla zmiennych o rozkładzie Poisson.....	311
7.15.6.2	Model dla zmiennych dychotomicznych.....	312
7.15.6.3	Model dla zmiennych ciągłych.....	313
7.15.7	Wyniki przeglądu badań.....	314
7.16	Kwestionariusz SF-36.....	320
7.17	Kwestionariusz EuroQol EQ-5D.....	323
7.18	Skala EDSS.....	325
7.19	Randomizowane badania kliniczne w toku dotyczące fumaranu dimetylu w leczeniu RRMS (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com).	327
7.20	Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy....	329
7.21	Kryteria oceny według GRADE.....	331
	SPIS TABEL.....	333
	SPIS RYCIN.....	340
	PIŚMIENNICTWO.....	344

SKRÓTY I AKRONIMY

AD	bezwzględna różnica (ang. <i>absolute difference</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARR	roczna częstość rzutów (ang. <i>annualized relapse rate</i>)
ARR _{ratio}	wskaźnik ARR, wskaźnik rocznej częstości rzutów (ang. <i>annualized relapse rate ratio</i>)
bd	brak danych
BID	dwa razy dziennie
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EDSS	rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkiego (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
EOD	co drugi dzień (ang. <i>every other day</i>)
EQ-5D	kwestionariusz jakości życia EuroQol
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
IFN	interferon
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (MRI – ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MTC	porównanie o charakterze mieszanym (ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i>)
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy

N	liczba pacjentów w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNT	liczba pacjentów wymagających leczenia aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	wyniki nieistotny statystycznie
od	raz dziennie (ang. <i>once daily</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	współczynnik istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i>)
PP	wg. protokołu (ang. <i>per-protocol</i>)
q4w	co 4 tygodnie (ang. <i>every 4 weeks</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RRSM	postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego (ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SM	stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)
TID	trzy razy dziennie
tiw	3 razy na tydzień (ang. <i>thrice a week</i>)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WMD	średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Stwardnienie rozsiane (SM, łac. *Sclerosis multiplex*) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, o podłożu autoimmunologicznym. Ze względu na postępujący i przewlekły charakter choroby, prowadzący do niepełnosprawności pacjentów, stwardnienie rozsiane stanowi poważny problem społeczny. SM w zdecydowanej większości przypadków zaczyna się od postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS, ok 80%). Postać ta charakteryzuje się występowaniem nowych objawów neurologicznych lub zaostrzeń już istniejących określanych jako rzuty choroby. Objawy choroby mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty choroby powodują stopniowe, charakterystyczne dla tej choroby, narastanie niepełnosprawności.

Fumaran dimetylu jest lekiem, którego mechanizm działania związany jest z aktywacją czynnika transkrypcyjnego NRF-2 (ang. *nuclear erythroid 2-related factor*). Działanie fumaranu dimetylu na szlakach odpowiedzialnych za pogłębianie się stwardnienia rozsianego polega na zmniejszaniu procesów zapalnych zarówno w komórkach obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego oraz ochronie komórek OUN przed uszkodzeniem oksydacyjnym.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii fumaranem dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego w porównaniu z placebo, octanem glatirameru, interferonem beta-1a i interferonem beta-1b.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją, spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących fumaran dimetylu z interferonem beta-1a i interferonem beta-1b wykonano porównania pośrednie metodą zaproponowaną przez

Buchera (1997). Dodatkowo wykonano porównanie pośrednie fumaranu dimetylu z octanem glatirameru.

W przeglądzie systematycznym skuteczność i bezpieczeństwo terapii fumaranem dimetylu w porównaniu pośrednim oceniono po dwóch latach terapii. Dane dotyczące bezpieczeństwa dotyczyły całego horyzontu czasowego badań.

W celu pełnego porównania dostępnych danych klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby stosowanymi w I i II rzucie terapii RRSM przedstawiono wyniki analizy z wykorzystaniem metody porównania mieszanego (MTC - ang. *mixed treatment comparison*). Analiza MTC została przygotowana przez *HERON Evidence Development* na zlecenie firmy *Biogen*. W analizie MTC fumaran dimetylu był porównywany z placebo, octanem glatirameru, interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, natalizumabem, fingolimodem i teryflunomidem.

W odnalezionych badaniach klinicznych fumaranu dimetylu ocenianymi punktami końcowymi były: roczna częstość rzutów choroby, odsetek pacjentów z rzutem choroby, progresja niepełnosprawności oceniana wg skali EDSS (trwająca 3 miesiące lub 6 miesięcy), stopień aktywności choroby mierzony za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), jakość życia. Dane dotyczące rocznej częstości rzutów choroby (ARR – ang. *annualized relapse rate*) przedstawiono w postaci częstości względnej, zwaną również wskaźnikiem częstości. Wskaźnik rocznej częstości rzutów (ARRratio - ang. *annualized relapse rate ratio*) stanowi iloraz ARR w grupie interwencji i w grupie komparatora.

Wyniki

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 18 randomizowanych badań klinicznych. Dwa badania fumaranu dimetylu dotyczyły: porównania z placebo (DEFINE) oraz z placebo i octanem glatirameru (CONFIRM). Pozostałe 16 randomizowanych badań klinicznych wykorzystano do porównania pośredniego z octanem glatirameru, interferonem beta-1a i interferonem beta-1b przez wspólną referencję (placebo lub octan glatirameru).

Badania zakwalifikowane do przeglądu i porównania bezpośredniego charakteryzowały się wysoką oceną w skali Jadad i otrzymały maksymalną liczbę punktów. Pozostałe badania włączone do porównania pośredniego otrzymały umiarkowaną ocenę wg Jadad (średnia ocena ze wszystkich badań wyniosła 4 pkt.). Obniżona ocena badań wynikała z braku opisu metody randomizacji (1 badań), braku zaślepienia grup (5 badań), braku opisu metody zaślepienia (5 badań).

Fumaran dimetylu vs placebo – porównanie bezpośrednie (2 RCT, N=1541)

Zebrane dowody wskazują na przewagę fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo pod względem zmniejszania:

- rocznej częstości rzutów ($ARR_{ratio}=0,45$; 95%CI: 0,39; 0,53; $p<0,00001$; metaanaliza 2 RCT),
- ryzyka wystąpienia rzutu choroby ($RR=0,64$; 95%CI: 0,56; 0,74; $p<0,0001$, metaanaliza 2 RCT),
- ryzyka wystąpienia potwierdzonego postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 lub 6 mies. (odpowiednio $RR=0,65$; 95%CI: 0,52; 0,81; 2 RCT i $RR=0,60$; 95%CI: 0,39; 0,94; 1 RCT),

Pod względem radiologicznych punktów końcowych wykazano, że leczenie fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia:

- braku nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian oraz nowych T1-zależnych zmian w obrazie MRI (odpowiednio $RR=2,30$; 95%CI: 1,34; 3,93 i $RR=1,85$; 95%CI: 1,26; 2,72),
- braku nowych zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI ($RR=1,50$; 95%CI: 1,32; 1,71).

Ponadto leczenie fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się ze znacząco mniejszą średnią liczbą nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych (-13,31; 95%CI: -16,66; -9,97), nowych zmian T1-zależnych (średnia różnica [ang. *mean difference*] MD=-3,90; 95%CI: -6,03; -1,77) oraz nowych zmian Gd+ (MD=-1,64; 95%CI: -2,18; -1,10) podczas dwuletniej terapii.

Stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się z poprawą wymiaru fizycznego jakości życia i nie wpływało istotnie na wymiar mentalny mierzony kwestionariuszem SF-36. Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnej poprawy wymiaru fizycznego i mentalnego jakości życia było odpowiednio istotnie większe i nie różniło się istotnie pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a grupą placebo. Po 2-letniej terapii stwierdzono istotnie statystycznie większą poprawę w grupie stosujących fumaran dimetylu w porównaniu z placebo w aktualnej ocenie stanu zdrowia w skali EQ-VAS i nie odnotowano różnicy pomiędzy grupami pod względem zmiany ogólnej oceny stanu zdrowia (EQ-Index), mierzonych kwestionariuszem EQ-5D.

Przegląd bezpieczeństwa wykazał, że leczenie fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo było dobrze tolerowane. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, bez względu na rodzaj i stopień nasilenia zaburzeń, oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak:

- zaczerwienienie skóry (ang. *flushing*), które w badaniu CONFIRM i DEFINE wyniosło odpowiednio RR=8,56 (95%CI: 4,91; 14,92) i RR=3,83 (95%CI: 2,78; 5,72). Wyników badań nie metaanalizowano ze względu na istotną heterogeniczność ($I^2=84\%$),
- nudności (RR=1,39; 95%CI: 1,03; 1,87),
- bólu w nadbrzuszu (RR=1,69; 95%CI: 1,19; 2,41),
- bólu brzucha (RR=2,08; 95%CI: 1,28; 3,39),
- leukopenii (RR=11,80; 95%CI: 3,66; 38,01),
- limfopenii (RR=5,54; 95%CI: 1,64; 18,74),
- świądu (RR=2,20; 95%CI: 1,30; 3,72),
- wymiotów (RR=1,66; 95%CI: 1,02; 2,70),
- podwyższonej aktywności aminotransferaz (RR=1,99; 95%CI: 1,01; 3,93).

Pod względem pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami.

Fumaran dimetylu vs octan glatirameru – porównanie bezpośrednie (1 RCT; N=818)

Przegląd skuteczności wykazał, że fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru skutecznie zmniejszyła roczną częstość rzutów o 70% ($ARR_{ratio}=0,28$; 95%CI: 0,07; 0,45). Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia rzutu choroby oraz postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 lub 6 miesięcy podczas 2-letniej terapii. Fumaran dimetylu nie różnił się od octanu glatirameru pod względem wpływu na zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, widoczne w obrazowaniu MRI.

Stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru wiązało się z istotnie większą poprawą wymiaru fizycznego jakości życia i brakiem istotnego wpływu na wymiar umysłowy QoL, mierzonych kwestionariuszem SF-36. Prawdopodobieństwo wystąpienia istotnie klinicznej poprawy wymiaru fizycznego i mentalnego jakości życia nie różniło się istotnie między grupami. Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D nie różniła się istotnie pomiędzy grupami.

Przegląd bezpieczeństwa wykazał, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych łącznie, bez względu na rodzaj i stopień nasilenia (RR=1,09; 95%CI: 1,04; 1,14),
- biegunki (RR=3,14; 95%CI: 1,76; 5,62),
- bólu w nadbrzuszu (RR=8,80; 95%CI: 3,17; 24,46),
- nudności (RR=2,61; 95%CI: 1,47; 4,63),
- zaczerwienienia skóry (ang. *flushing*; RR=17,92; 95%CI: 7,99; 40,23).

Pod względem pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami.

Porównanie pośrednie z octanem glatirameru, interferonem beta-1a, interferonem beta-1b

Liczba badań octanu glatirameru (GA) – 7, w tym: 3 RCT GA vs placebo (N= 540), 3 RCT GA vs interferon beta-1a (N= 1438), 2 RCT GA vs interferon beta-1b (N=1420),

Liczba badań interferonu beta-1a vs placebo - 5 (N=2047),

Liczba badań interferonu beta-1b vs placebo- 3 (N=358).

Analiza oparta o wyniki porównania pośredniego przez placebo i octan glatirameru potwierdziła skuteczność fumaranu dimetylu w zmniejszeniu rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego w porównaniu ze wszystkimi analizowanymi komparatorami. Wyjątkiem było porównanie z interferonem beta-1a w dawce 44 µg trzy razy w tyg. przez octan glatirameru, dla którego nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami.

Pod względem pozostałych ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia (ryzyko wystąpienia postępu niepełnosprawności, pogłębienie zmian widocznych w obrazowaniu MRI) nie wykazano istotnych różnic pomiędzy fumaranem dimetylu a poszczególnymi komparatorami.

Na podstawie porównania pośredniego wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych łącznie w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg przez placebo (RR=0,43; 95%CI: 0,29; 0,64) oraz w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg przez placebo (RR=0,87; 95%CI: 0,80; 0,94),
- bólu głowy w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru (RR=0,53; 95%CI: 0,32; 0,90),
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z interferonem beta-1b przez placebo (RR=0,18; 0,03; 0,99),

oraz istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- zakażenia górnych dróg oddechowych w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru (RR=2,36; 95%CI: 1,09; 5,31),
- limfopenii w porównaniu z interferonem beta-1b przez placebo (RR=4,47; 95%CI: 1,31; 15,28),
- biegunki w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg przez octan glatirameru (RR=2,89; 95%CI: 1,27; 6,57),
- nudności oraz zapalenia nosa i gardła w porównaniu z interferonem beta-1b przez octan glatirameru (odpowiednio RR=4,47; 95%CI: 1,31; 15,28 oraz RR=1,57; 1,05; 2,34).

Pod względem pozostałych ocenianych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy fumaranem dimetylu a komparatorami.

Wyniki metaanalizy sieciowej (MTC)

Do przeglądu włączono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykonanej metodą porównania mieszanego (MTC – ang. *mixed treatment comparison*) w oparciu o przegląd systematyczny badań klinicznych (analiza przeprowadzona przez HERON Evidence Development). W analizie MTC fumaran dimetylu porównano z placebo, octanem glatirameru, interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, natalizumabem, fingolimodem i teryflunomidem. Wyniki analizy MTC, są zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszym przeglądzie systematycznym. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w dwuletnim horyzoncie skutecznie obniżało roczną częstość rzutów stwardnienia rozsianego w porównaniu zarówno z placebo jak i lekami stosowanymi w I linii leczenia SM tj. octanem glatirameru, interferonami beta-1a i interferonem beta-1b. Analiza MTC wykazała, że leki stosowane w II linii leczenia SM są bardziej skuteczne niż fumaran dimetylu. Natalizumab powodował istotne zmniejszenie rocznej częstości rzutów oraz ciężkich rzutów choroby, wymagających podania sterydów. Ponadto wykazano przewagę fumaranu dimetylu pod względem ryzyka wystąpienia rzutu choroby w trakcie dwuletniej terapii w porównaniu z lekami I rzutu.

Leczenie fumaranem dimetylu w porównaniu ze wszystkimi aktywnymi komparatorami wiązało się z podobnym ryzykiem postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 lub 6 miesięcy.

Analiza MTC dotycząca bezpieczeństwa terapii wskazuje, że fumaran dimetylu jest dobrze tolerowany. Stosowanie fumaranu dimetylu wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg; podwyższonego poziomu ALT w porównaniu z interferonem beta-1b i interferonami beta-1a. Wykazano większe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych podczas terapii fumaranem dimetylu: zaburzeń żołądka i jelit w porównaniu z octanem glatirameru; nudności w porównaniu z interferonem beta-1b 250 µg, octanem glatirameru, interferonem beta-1a 44 µg i placebo; biegunki w porównaniu z octanem glatirameru; zakażenia dróg moczowych w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg; zaczerwienienia skóry (ang. *flushing*) w porównaniu z octanem glatirameru; objawów grypopodobnych w porównaniu z fingolimodem i przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z interferonem beta-1b.

Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Kawalec 2014 i Hutchinson 2014.

Autorzy publikacji Kawalec 2014 na podstawie wyników 2 badań RCT (DEFINE i CONFIRM) wykazali znamienne przewagę fumaranu dimetylu stosowanego w dawce 240 mg 2x dziennie nad placebo pod względem redukcji odsetka pacjentów z co najmniej jednym rzutem choroby w ciągu 2 lat terapii (RR=0,64; 95%CI: 0,56; 0,74; p<0,00001), a także zmniejszania progresji niepełnosprawności oraz średniej liczby

zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem w ciągu 2 lat. Dla porównania fumaranu dimetylu z octanem glatirameru nie wykazano znamienych różnic w ocenianych punktach końcowych. Pod względem bezpieczeństwa nie wykazano różnicy między fumaranem dimetylu a placebo w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, natomiast wykazano większe bezpieczeństwo octanu glatirameru w porównaniu z fumaranem dimetylu pod względem ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem.

Autorzy metaanalizy sieciowej Hutchinson 2014 wykazali, że fumaranu dimetylu w dawce 240 mg 2x dziennie statystycznie istotnie zmniejsza roczną częstość rzutów (ARR) w porównaniu z placebo ($ARR_{ratio}=0,529$; 95%CI: 0,451; 0,620), interferonami beta ($ARR_{ratio}=0,76$; 95%CI: 0,639; 0,904), octanem glatirameru ($ARR_{ratio}=0,795$; 95%CI: 0,668; 0,947), teryflunomidem w dawce 7 mg ($ARR_{ratio}=0,769$; 95%CI: 0,610; 0,970) i 14 mg ($ARR_{ratio}=0,775$; 95%CI: 0,614; 0,979). Znamienych różnic pod względem zmniejszania ARR nie wykazano między fumaranu dimetylu a fingolimodem. Natomiast w porównaniu z natalizumabem fumaranu dimetylu okazał się mniej skuteczny w zmniejszaniu ARR ($ARR_{ratio}=1,541$; 95%CI: 1,234; 1,924). Ponadto wykazano skuteczność fumaranu dimetylu w zmniejszaniu postępu niepełnosprawności trwającej co najmniej 3 miesiące w porównaniu z placebo oraz porównywalną skuteczność pod tym względem z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, a także zadowalający profil bezpieczeństwa leku.

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej zawierających zalecenia dotyczące stosowania fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Wnioski

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że fumaranu dimetylu skutecznie zmniejsza roczną częstość rzutów stwardnienia rozsianego w trakcie dwuletniej terapii w porównaniu z placebo i wszystkimi komparatorami aktywnymi (octanem glatirameru, interferonem beta-1a i interferonem beta-1b). Fumaran dimetylu w porównaniu z placebo zmniejsza postęp niepełnosprawności i wpływa na poprawę radiologicznych punktów końcowych. Profil skuteczności fumaranu dimetylu jest zbliżony w porównaniu z pozostałymi komparatorami pod względem wpływu na niepełnosprawność chorych i zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym.

Fumaran dimetylu jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Terapia lekiem wiąże się z częstszym, przejściowym występowaniem zaczerwienienia skóry (ang. *flushing*) i zaburzeń żołądka i jelit w porównaniu z placebo i octanem glatirameru. Profil bezpieczeństwa fumaranu dimetylu był zbliżony do profilu interferonu beta-1a i beta-1b z jednoczesnym mniejszym ryzykiem objawów grypopodobnych.

Wyniki metaanalizy sieciowej (MTC) wykazały przewagę fumaranu dimetylu w porównaniu z lekami stosowanymi w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego pod względem redukcji rocznej częstości rzutów choroby. Leki stosowane w II linii leczenia (fingolimod i natalizumab) wydają się być bardziej skuteczne niż fumaran dimetylu w zmniejszaniu częstości rzutów choroby.

SŁOWA KLUCZOWE

Tecfidera®, fumaran dimetylu, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego, RRMS

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument – Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego.¹

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii fumaranem dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego w porównaniu z placebo, octanem glatirameru, interferonem beta-1a i interferonem beta-1b.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Pacjenci	Pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, pierwsza linia leczenia (w ramach Programu Lekowego “Leczenie stwardnienia rozsianego, ICD-10 G.35”)
Interwencja	fumaran dimetylu
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • placebo • octan glatirameru • interferon beta-1a • interferon beta-1b
Miary efektów	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko rzutu choroby w ciągu roku, • odsetek pacjentów z rzutem choroby. <p>Drugorzędowe oraz trzeciorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych hiperintensywnych zmian widocznych w obrazie MRI, • liczba nowych T1-zależnych hiperintensywnych zmian widocznych w obrazie MRI, • odsetek pacjentów z progresją choroby (niepełnosprawność oceniona przy użyciu skali EDSS), • liczba zmian widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd), • liczba nowych T1-zależnych zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd). <p>Inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach.</p> <p>Bezpieczeństwo.</p>

2.1 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego fumaranu dimetylu w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia w porównaniu z placebo, octanem glatirameru, interferonem beta-1a i interferonem beta-1b. Porównanie to będzie miało charakter bezpośredni, a w przypadku braku badań typu *head-to-head*, porównujących fumaran dimetylu z poszczególnymi komparatorami – charakter pośredni (metodą Buchera).⁵⁶

W celu pełnego porównania dostępnych danych klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z innymi refundowanymi obecnie lekami modyfikującymi przebieg choroby stosowanymi w I i II rzucie terapii RRSM oraz teryflunomidem przedstawiono wyniki analizy z wykorzystaniem metody porównania mieszanego (MTC - ang. *mixed treatment comparison*). Analiza MTC została przygotowana przez *HERON Evidence Development* na zlecenie firmy *Biogen*.² Metodykę analizy MTC przedstawiono w aneksie 7.15.

2.1.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących fumaranu dimetylu oraz komparatorów (interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru) w leczeniu RRMS:

- MEDLINE (PubMed): 1966 – 18.04.2014 dla fumaranu dimetylu i 1966 – 24.04.2014 dla komparatorów,
- EMBASE (Elsevier): 1980 – 18.04.2014 dla fumaranu dimetylu i 1980 – 24.04.2014 dla komparatorów,
- Cochrane Library: do 18.04.2014 dla fumaranu dimetylu i do 24.04.2014 dla komparatorów.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),

- *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme (<http://www.hta.ac.uk/>),*
- *SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering),*
- *CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),*
- *MSAC (Medical Services Advisory Committee),*
- *NOKC (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services),*
- *NZHTA (New Zealand Health Technology Assessment),*
- *DACEHTA (Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment),*
- *FinOHTA (Finnish Office for Health Technology Assessment),*
- *HAS/ANAES (Haute Autorité de Santé),*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),*
- *DAHTA (Deutsche Agentur für Health Technology Assessment).*

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 3.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (K.G.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie. Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. Przeprowadzono odrębne wyszukiwanie badań dla fumaranu dimetylu (aneks 7.1) oraz komparatorów (octan glatiramery, interferon beta-1a lub beta-1b; aneks 7.2). W każdej ze strategii wyszukiwania zastosowano filtry Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (K.G., D.G.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

2.1.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria wymienione w Tab. 2.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośli pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	fumaran dimetylu (schemat dawkowania zgodny z ChPL)	niespełnienie kryteriów włączenia
Komparatory	placebo, i refundowane leki stosowane w I linii leczenia RRMS: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru (schemat dawkowania zgodny z ChPL)	niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko rzutu choroby w ciągu roku, odsetek pacjentów z rzutem choroby. <p>Drugorzędowe oraz trzeciorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych hiperintensywnych zmian widocznych w obrazie MRI, liczba nowych T1-zależnych hiperintensywnych zmian widocznych w obrazie MRI, odsetek pacjentów z progresją choroby (niepełnosprawność oceniona przy użyciu skali EDSS), liczba zmian widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd), liczba nowych T1-zależnych zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd). <p>Inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach.</p> <p>Bezpieczeństwo.</p>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) raporty badań klinicznych listy do redakcji
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski

2.1.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 7.4) przez jednego z autorów opracowania (K.G.) a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (D.G.), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

Ekstrahowano dane dotyczące skuteczności po 2 latach terapii, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa - z całego horyzontu czasowego badania.

2.1.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 7.3)³. Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*),
- udziału sponsora.

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

2.1.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, przedziały ufności, wartości średnie, odchylenie standardowe, mediany, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, bra-

kujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego. Wyniki poszczególnych badań klinicznych prezentowano przy pomocy wartości względnych i bezwzględnych. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p=0,05$.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę zgodnie z zaleceniami QUOROM.⁴ Do metaanalizy stosowano program RevMan wersja 5.0.21.⁵ Warunkiem przeprowadzenia metaanalizy było podanie w publikacji wyniku w postaci odsetka pacjentów lub średniej z odchyleniem standardowym lub w formie umożliwiającej wyliczenie tych wartości. Z założenia stosowano stały model danych (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*).

2.1.5.1 Zmienne dychotomiczne

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych, obliczano ryzyko względne (RR – ang. *relative risk*) wraz z 95% przedziałem ufności i poziomem istotności statystycznej. W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowe parametry bezwzględne: różnicę ryzyka (RD – ang. *risk difference*).

2.1.5.2 Zmienne o rozkładzie Poisson

Dane dotyczące rocznej częstości rzutów choroby (ARR – ang. *annualized relapse rate*) przedstawiono w postaci częstości względnej, zwanej również wskaźnikiem częstości. Wskaźnik rocznej częstości rzutów (ARR_{ratio} - ang. *annualized relapse rate ratio*) stanowi iloraz ARR w grupie interwencji i w grupie komparatora wg. wzoru:⁶

$$Rate_{ratio} = \frac{E_E / T_E}{E_C / T_C}$$

gdzie E_E – całkowita liczba zdarzeń w grupie interwencji, T_E – osobolata w grupie interwencji, E_C – całkowita liczba zdarzeń w grupie komparatora, T_C – osobolata w grupie komparatora

Jeżeli dane dotyczące ARR_{ratio} pochodziły z co najmniej dwóch badań, przeprowadzono metaanalizę wyników za pomocą programu RevMan wersja 5.0.21 przy użyciu metody wariacji odwrotnej (ang. *generic inverse-variance*) zgodnie z wytycznymi Cochrane Col-

laboration.⁶ W tym celu dla danych wyjściowych szacowano wartość błędu standardowego dla logarytmu naturalnego ARR_{ratio} , stosując następujący wzór:⁶

$$SE(\ln(ARR_{ratio})) = \sqrt{\frac{1}{E_E} + \frac{1}{E_C}}$$

gdzie: E_E – liczba rzutów w grupie interwencji, E_C – liczba rzutów w grupie komparatora.

Jeżeli w publikacji źródłowej danego badania nie podano ARR_{ratio} wówczas wartość tę, wraz z 95% przedziałem ufności, obliczano za pomocą programu StatsDirec 2.6.5⁷ na podstawie całkowitej liczby rzutów po dwóch latach terapii i osobolat terapii w analizowanych grupach.

Dla badań, w których nie raportowano liczby rzutów i osobolat terapii, brakujące wyniki obliczano z następujących danych:

- całkowitą liczbę rzutów choroby obliczano z opublikowanych wartości osobolat i ARR lub ze średniej liczby rzutów na pacjenta,
- osobolata liczono wykorzystując całkowitą liczbę rzutów i ARR lub ze wzoru:

(okres obserwacji w badaniu x liczba pacjentów którzy ukończyli badanie) + (pół okresu obserwacji w badaniu x liczba pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu).

2.1.5.3 Zmienne ciągłe

Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej ważonej różnicy (WMD – ang. *weighted mean difference*), zwanej w nowej nomenklaturze zaproponowanej w piątej edycji podręcznika Cochrane Handbook po prostu średnią różnicą (MD – ang. *mean difference*). Zgodnie z nowymi zaleceniami z podręcznika Cochrane Handbook, do kalkulacji średniej różnicy wykorzystywano średnie wartości końcowe lub średnie zmiany (i odchylenia standardowe) w obu grupach.

2.1.6 Metoda porównania pośredniego

Jednym z prostszych i częściej używanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie. Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kontrolą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację.

Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Bucher i wsp. (J. Clin. Epidemiol 1997; patrz aneks 7.14).⁵⁶

Pierwotnie została ona zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego (RR – ang. *relative risk*) i ilorazu szans (OR – ang. *odds ratio*).

Porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997). Wynikało to z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio fumaran dimetylu z interferonem beta-1a oraz interferonem beta-1b. Porównanie wykonano poprzez tzw. wspólną referencję, którą stanowiło brak aktywnego leczenia lub kontrola aktywna – octan glatirameru. Ponadto wykonano porównanie pośrednie fumaranu dimetylu z octanem glatirameru przez wspólny komparator – placebo.

3 WYNIKI

3.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu, zidentyfikowano 4 publikacje – przegląd systematyczny Hutchinson 2014, w którym do analizy danych wykorzystano metodę porównania mieszanego (ang. *mixed treatment comparison, MTC*) oraz metaanalizę sieciową (ang. *network metaanalysis*), przegląd systematyczny z metaanalizą Kawalec 2014, raport tzw. *rapid review*, przygotowywany przez National Horizon Scanning Centre (NHSC) w 2011 roku i protokół przeglądu systematycznego przygotowywanego przez Cochrane Collaboration. Wyniki badań wtórnych Hutchinson 2014 i Kawalec 2014 opisano w Tab. 4. Ponieważ publikacja NHSC 2011 stanowi jedynie podsumowanie, a nie pełną ocenę technologii medycznych nie zakwalifikowano jej do niniejszego przeglądu systematycznego.

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się wyłącznie do skuteczności fumaranu dimetylu. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące terapii stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego opisano szerzej w dokumencie zawierającym analizę problemu decyzyjnego dotyczącą Tecfidera®.¹

Odrzucone publikacje badań wtórnych, wraz z powodem odrzucenia, przedstawiono w aneksie 7.6. Listę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej przedstawiono w aneksie 7.5.

Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
<p>Kawalec 2014⁸ <u>źródła finansowania</u>: opracowanie nie jest finansowane przez firmy farmaceutyczne, których leki oceniano</p>	<p>Cel: ocena skuteczności fumaranu dimetylu w leczeniu RRSM Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza) Przeszukane bazy (limit czasowy): MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library (data odcięcia: listopad 2013), CRD databases, Trip database, referencje odnalezionych doniesień</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego zdiagnozowaną wg kryteriów McDonald Porównane interwencje: fumaran dimetylu stosowany w dawce 240 mg 2 lub 3 x dziennie vs komparatory w badaniach bezpośrednich Punkty końcowe: roczna częstość rzutów obliczona z okresu dwóch lat terapii, odsetek pacjentów z rzutem choroby lub potwierdzoną progresją niepełnosprawności po 2 latach terapii, zmiana średniej liczby zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem, bezpieczeństwo Metodyka badań: opublikowane badania RCT równoległe i zaślepienie, dotyczące stosowania fumaranu dimetylu w leczeniu RRSM</p>	<p>Włączone badania: 3 badania RCT, ale tylko 2 z nich (DEFINE i CONFIRM), w których wzięło udział 2651 pacjentów, spełniło kryteria kwalifikacji do metaanalizy Kluczowe wyniki: analiza danych wykazała, że fumaran dimetylu (w obu dawkach) stosowany w leczeniu RRSM jest bezpieczny i statystycznie istotnie bardziej skuteczny od placebo w redukcji odsetka pacjentów z co najmniej jednym rzutem choroby w ciągu 2 lat, zarówno dawce 240 mg 2x dziennie (RR=0,64; 95%CI: 0,56; 0,74; p<0,00001) i 240 mg 3x dziennie (RR=0,58; 95%CI: 0,50; 0,67; p<0,00001). Ponadto wykazano znamienne skutecznosc fumaranu dimetylu (w obu dawkach) w porównaniu z placebo pod względem zmniejszania progresji niepełnosprawności oraz zmniejszania średniej liczby zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem w ciągu 2 lat. Porównanie fumaranu dimetylu z octanem glatirameru wykazało, że fumaran dimetylu może być bardziej skuteczny w leczeniu RRSM. Znamienne przewagę fumaranu dimetylu w redukcji odsetka osób z rzutem choroby w ciągu 2 lat w porównaniu z octanem glatirameru wykazano dla dawki 240 mg 3x dziennie (RR=0,75; 95%CI: 0,59; 0,96; p<0,05), ale nie dla dawki 240 mg 2x dziennie. Pod względem bezpieczeństwa, zdarzeniami niepożądanymi występującymi znamienne częściej podczas terapii fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo były: zaczerwienienie skóry oraz zdarzenia ze strony układu pokarmowego (m.in.: biegunka, wymioty). Jednak nie wykazano różnicy między fumaranem dimetylu (w obu dawkach) a placebo pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Natomiast wykazano większe bezpieczeństwo octanu glatirameru pod względem ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z fumaranem dimetylu w dawce 240 mg 2x dziennie (RR=1,09; 95%CI: 1,04; 1,14; p<0,05) oraz 3x dziennie (RR=1,06; 95%CI: 1,01; 1,12; p<0,05). Wnioski autorów przeglądu: pomimo ograniczonych danych z badań RCT, obie dawki fumaranu dimetylu wykazują skuteczność pod względem poprawy klinicznych parametrów oraz wskaźników aktywności RRSM. Profil bezpieczeństwa fumaranu dimetylu jest akceptowalny.</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
<p>Hutchinson 2014⁹ <u>źródła finansowania</u>: Biogen Idec US</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu (240 mg 2x dziennie) i innych dostępnych leków modyfikujących przebieg RRSM</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (1 styczeń 1960 – 15 listopad 2012), Clinicaltrials.gov (5 kwiecień 2012), metaRegister badań kontrolowanych (data wyszukiwania 5 kwiecień 2012), materiały konferencyjne (2009-2012); wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku angielskim</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego ($\geq 80\%$ populacji w badaniu)</p> <p>Porównane interwencje: fumaranu dimetylu, interferony beta, octan glatirameru, fingolimod, natalizumab, teryflunomid</p> <p>Punkty końcowe: roczna częstość rzutów, postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka badań: RCT</p>	<p>Włączone badania: 27 RCT; liczba pacjentów w badaniach wahała się od 31 do 2244; długość fazy randomizowanej wynosiła od 13 tygodni do 260 tygodni;</p> <p>Kluczowe wyniki: fumaranu dimetylu w dawce 240 mg 2x dziennie statystycznie istotnie zmniejsza roczną częstość rzutów (ARR) w porównaniu z placebo ($ARR_{ratio}=0,529$; 95%CI: 0,451; 0,620), interferonami beta ($ARR_{ratio}=0,76$; 95%CI: 0,639; 0,904), octanem glatirameru 20 mg ($ARR_{ratio}=0,795$; 95%CI: 0,668; 0,947), teryflunomidem w dawce 7 mg ($ARR_{ratio}=0,769$; 95%CI: 0,610; 0,970) i 14 mg ($ARR_{ratio}=0,775$; 95%CI: 0,614; 0,979). Znamiennej różnicy nie wykazano dla porównania fumaranu dimetylu z fingolimodem ($ARR_{ratio}= 1,192$; 95%CI: 0,974; 1,460). Natomiast w porównaniu z natalizumabem (300 mg co 4 tyg.) fumaranu dimetylu okazał się mniej skuteczny w zmniejszaniu ARR ($ARR_{ratio}=1,541$; 95%CI: 1,234; 1,924). Ponadto wykazano skuteczność fumaranu dimetylu w zmniejszaniu postępu niepełnosprawności trwającej co najmniej 3 miesiące w porównaniu z placebo (HR=0,592; 95%CI: 0,42; 0,833) oraz porównywalną skuteczność pod tym względem z innymi lekami, a także zadowalający profil bezpieczeństwa leku.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że fumaranu dimetylu jest interesującą opcją terapeutyczną do stosowania doustnego w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego w porównaniu z obecnie zarejestrowanymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Głównymi ograniczeniami przeglądu systematycznego była duża niejednorodność pacjentów włączonych do badań oraz stosownie różnych definicji dla ocenianych punktów końcowych.</p>

3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Zidentyfikowano łącznie 10 i 81 prac przedstawiających wyniki badań klinicznych odpowiednio fumaranu dimetylu oraz komparatorów, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla fumaranu dimetylu przedstawiono na Ryc. 1, natomiast dla komparatorów na Ryc. 2.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 18 randomizowanych badań klinicznych z czego:

- 2 badania fumaranu dimetylu dotyczące porównania z placebo (DEFINE^{36,37,10}) oraz z placebo i octanem glatirameru (CONFIRM^{34,35,11}),
- 8 badań octanu glatirameru z czego: 3 dotyczące porównania z placebo (Bornstein 1987,¹² Johnson 1995,¹³ badanie European/Canadian GA¹⁴), 3 dotyczące porównania z interferonem beta-1a (REGARD¹⁵, Calabrese 2012,¹⁶ CombiRx^{17,18}) i 2 dotyczące porównania z interferonem beta-1b (BECOME,¹⁹ BEYOND²⁰),
- 5 badań dotyczących porównania interferonu beta-1a z placebo (IMPROVE,^{21,22} Kappos 2011,²³ MSCRG,²⁴ PRISMS^{25,26} i BRAVO²⁷),
- 3 badania dotyczące porównania interferonu beta-1b z placebo (IFNB MS,^{28,29} Knobler 1993,³⁰ Wroe 2005³¹).

Włączenie do przeglądu systematycznego badań octanu glatirameru, interferonu beta-1a i beta-1b umożliwiło wykonanie porównania pośredniego leków z fumaranem dimetylu przez wspólne komparatory – placebo lub octan glatirameru.

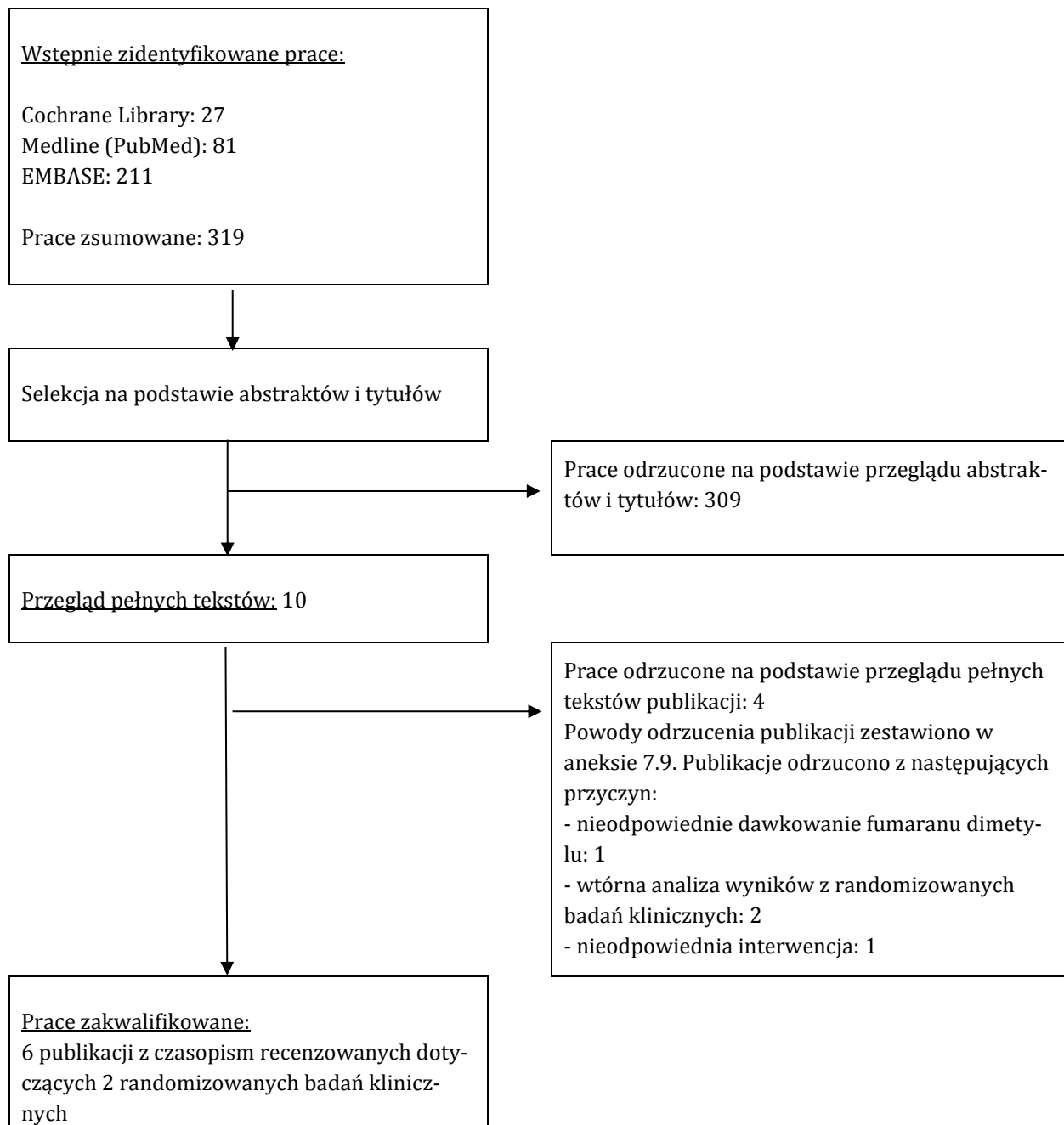
Oboje analityków było zgodnych co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

Listę publikacji dotyczących fumaranu dimetylu i komparatorów włączonych do analizy zamieszczono odpowiednio w aneksie 7.7 i 7.8 natomiast wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono odpowiednio w aneksie 7.9. i 7.10.

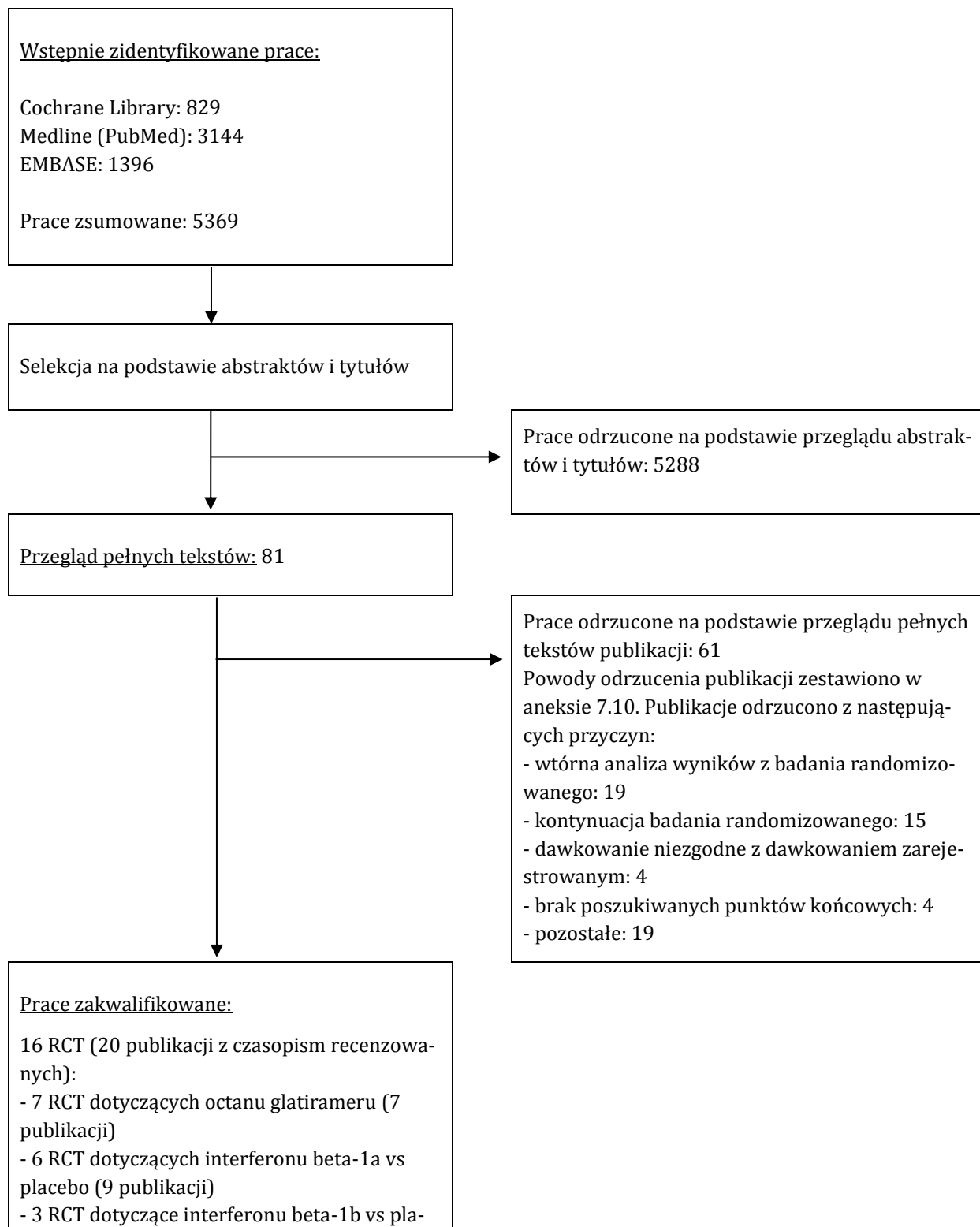
Opis badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono oddzielnie w aneksie 7.11.

Badania fumaranu dimetylu w terapii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego będące w toku, odnalezione w wyniku przeszukania baz danych badań klinicznych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com, przedstawiono w aneksie 7.19.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (diagram QUOROM).



Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa komparatorów (interferonu beta 1a oraz 1b, octanu glatirameru) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (diagram QUOROM).



cebo (4 publikacje)

3.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Zestawienie charakterystyki randomizowanych badań klinicznych fumaranu dimetylu, włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 5.

Zarówno badanie CONFIRM jak i DEFINE zrealizowano jako podwójnie zaślepiene, wielośrodkowe badania kliniczne, do których włączono łącznie 2664 pacjentów. Oba badania miały zasięg globalny i przeprowadzone były m.in. w Europie w tym w ośrodkach w Polsce.^{32,33} Planowana długość leczenia w obu badaniach wyniosła 2 lata.

W obu badaniach przedstawiono kalkulację wielkości próby, opartą o wystąpienie rzutu stwardnienia rozsianego. Randomizację przeprowadzono z użyciem stratyfikacji. W obu badaniach pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy fumaranu dimetylu w dawce 240 mg dwa razy dziennie (BID) i 240 mg trzy razy dziennie (TID). W obu badaniach komparatorami było placebo, a w badaniu CONFIRM dodatkowo octan glatirameru w dawce 20 mg/dobę podawany podskórnie.

Z analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykluczono po jednej grupie z badania CONFIRM i DEFINE (odpowiednio N=345 i N=416), które otrzymały niezarejestrowaną dawkę fumaranu dimetylu tj. 240 mg TID. Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali zarejestrowaną dawkę leku.

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
CONFIRM ^{34, 35, 11}	28 krajów (Stany Zjednoczone, Europa w tym Polska, Indie, Meksyk, Nowa Zelandia i in.)* 200 ośrodków	1430	2 lata (104 tygodnie)	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna.	Fumaran dimetylu: 240 mg BID (N=359) 240 mg TID (N=345)	placebo (N=364) octan glatirameru 20 mg/dobę (N=350)	tak	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z jednoczesnym zaślepieniem osób oceniających efekty leczenia	równoległe
DEFINE ^{36, 37, 10}	28 krajów (Stany Zjednoczone, Europa w tym Polska, Australia, Kanada, Indie i in.)** 198 ośrodków	1234	2 lata (104 tygodnie)	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna.	Fumaran dimetylu: 240 mg BID (N=410) 240 mg TID (N=416)	placebo (N=408)	tak	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z jednoczesnym zaślepieniem osób oceniających efekty leczenia	równoległe
BID – dwa razy dziennie TID – trzy razy dziennie * na podstawie rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov: NCT00451451 ** na podstawie rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov: NCT00420212									

3.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Badania włączone do przeglądu systematycznego są badaniami typu IIA według klasyfikacji AOTM, z grupami równoległymi. Badania zakwalifikowane do przeglądu charakteryzowały się wysoką oceną w skali Jadad i otrzymały maksymalną liczbę punktów. Oba badania przeprowadzono jako podwójnie zaślepienie próby kliniczne, jednak w badaniu CONFIRM pacjenci otrzymujący octan glatirameru byli świadomi przydziału do aktywnego komparatora ze względu na brak odpowiadającego mu placebo. Wynikało to ze sposobu podania octanu glatirameru w formie iniekcji podskórnej, podczas gdy fumaran dimetylu i placebo podawane były w formie doustnej. Neurologicy oceniający efekty leczenia byli zaślepieni wobec wszystkich grup w tym grupy otrzymującej octan glatirameru. Pozostały personel badania CONFIRM był zaślepiony wobec grup otrzymujących fumaran dimetylu i placebo. Zaznaczyć należy, że w badaniu CONFIRM grupa z aktywnym komparatorem (octanem glatirameru) została uwzględniona w protokole badania, aby umożliwić porównanie oceny korzyści i ryzyka (*benefit risk assesment*) pomiędzy fumaranem dimetylu a octanem glatirameru. Badanie CONFIRM nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia różnicy w skuteczności pomiędzy lekami. Przeprowadzone porównanie obu leków miało charakter eksploracyjny.³⁸ Z tego względu w ocenie Jadad nie obniżono punktacji za brak zaślepienia w grupie octanu glatirameru w badaniu CONFIRM.

W publikacjach badań nie podano informacji na temat zastosowanej hipotezy zerowej. Celem badań CONFIRM i DEFINE była ocena skuteczności fumaranu dimetylu pod względem zmniejszania częstości występowania rzutów SM w ciągu roku i zmniejszania odsetka pacjentów z rzutem SM.

Zestawienie ocen jakości badań klinicznych wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wg wytycznych AOTM, znajduje się w Tab. 6.

Tab. 6. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dime-tylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego: wg skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda badania	Randomizacja (opis procedury przypisania pacjentów do grupy)	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania (%)	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
CONFIRM	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z jednoczesnym zaślepieniem osób oceniających efekty leczenia	2* (centralna za pomocą systemu IVRS, blokowa, ze stratyfikacją wg ośrodka)	2**	1 (21%)	5	IIA	<i>bd</i>	<i>ITT</i>	Biogen Idec.
DEFINE	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z jednoczesnym zaślepieniem osób oceniających efekty leczenia	2 (centralna za pomocą systemu IVRS, blokowa, ze stratyfikacją wg ośrodka)	2	1 (23%)	5	IIA	<i>bd</i>	<i>ITT</i>	Biogen Idec.
<p>* uzupełniono na podstawie protokołu badania CONFIRM³⁸ i DEFINE³⁹</p> <p>** w ocenie nie obniżono punktacji za brak zaślepienia w grupie octanu glatirameru ze względu na fakt, że badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia różnicy pomiędzy lekami. Grupa z octanem glatirameru została uwzględniona w raporcie badania, aby umożliwić analizę bilansu ryzyka i korzyści (<i>benefit risk assesment</i>) pomiędzy fumaranem dimetylu a octanem glatirameru. Przeprowadzone porównanie obu leków miało charakter eksploracyjny.³⁸</p> <p>IVRS (ang. <i>Interactive Voice Response System</i>) -</p>									

3.2.3 Opis populacji

Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu zawiera Tab. 8.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do zakwalifikowanych badań przedstawiono w Tab. 9.

Głównym kryterium włączenia do obu badań była zdiagnozowana rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego, określona wg kryteriów diagnostycznych McDonald. Ponadto parametrem kwalifikującym do badań był przebyty co najmniej jeden rzut w przeciągu 12 mies. Przed randomizacją lub obecność co najmniej jednej zmiany w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd+). Wymagany wiek chorego mieścił się w zakresie 18-55 lat, a stopień niepełnosprawności w skali EDSS w zakresie 0-5 pkt. Kryteria wykluczenia były podobne w obu badaniach.

W obu badaniach średnia wieku pacjentów wyniosła około 38 lat a frekwencja kobiet w populacji wyniosła średnio 71%. Stopień niepełnosprawności wg skali EDSS był podobny wśród chorych w obu badaniach i wyniósł średnio 2,5 pkt. Średni czas od diagnozy stwardnienia rozsianego w badaniu CONFIRM i DEFINE wyniósł odpowiednio 4,7 lat i 5,7 lat. Odsetek pacjentów stosujących wcześniej jakąkolwiek terapię modyfikującą przebieg choroby w badaniu CONFIRM i DEFINE wyniósł średnio odpowiednio 29% i 41%. Najczęściej, wcześniej stosowanym lekiem był interferon beta-1a (Tab. 7).

Tab. 7. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej terapią modyfikującą przebieg choroby w badaniach fumaranu dimetylu.

Wcześniejsze leczenie modyfikujące przebieg choroby	CONFIRM	DEFINE
interferon beta-1a	21%	27%
interferon beta-1b	11%	14%
natalizumab	1%	3%
octan glatirameru	< 1%	15%

Tab. 8. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących fumaranu dimetylu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
CONFIRM	<ul style="list-style-type: none"> - wiek od 18 do 55 lat, - zdiagnozowana postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonald'a, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5, - co najmniej jeden rzut w przebiegu 12 mies. Przed randomizacją lub obecność co najmniej jednej zmiany w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd+), wykonanym w przebiegu 6 tyg. Przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> - progresywne postaci stwardnienia rozsianego, - rzut MS lub leczenie steroidami w przebiegu 50 dni od randomizacji i/lub brak stabilizacji po ostatnim rzucie choroby przed randomizacją do badania, - jednoczesne występowanie innej ciężkiej choroby, - zmiany w parametrach laboratoryjnych.
DEFINE	<ul style="list-style-type: none"> - wiek od 18 do 55 lat, - zdiagnozowana postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonald'a, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5, - co najmniej jeden rzut w przebiegu 12 mies. Przed randomizacją lub obecność co najmniej jednej zmiany w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd+), wykonanym w przebiegu 6 tyg. Przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> - progresywna postać stwardnienia rozsianego, - jednoczesne występowanie innej ciężkiej choroby, - zmiany w parametrach laboratoryjnych, - ekspozycja na leki przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania z fumaranem dimetylu.

Tab. 9. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do badań fumaranu dimetylu.

Charakterystyka pacjentów	CONFIRM			DEFINE	
	fumaran dimetylu 240 mg BID (N=359)	placebo (N=363)	octan glatirameru (N=350)*	fumaran dimetylu 240 mg BID (N=410)	placebo (N=408)
Wiek, średnia, (±SD)	37,8 (9,4)	36,9 (9,2)	36,7 (9,1)	38,1 (9,1)	38,5 (9,1)
Kobiety, n (%)	245 (68)	251 (69)	247 (71)	296 (72)	306 (75)
Masa ciała, kg (±SD)	71,9 (17,9)	72,6 (16,9)	71,4 (19,1)	70,7 (18,5)	71,1 (17,0)
Rasa, n (%):					
- biała	304 (85)	305 (84)	290 (83)	321 (78)	318 (78)
- azjatycka	28 (8)	28 (8)	25 (7)	38 (9)	42 (10)
- czarna	2 (<1)	9 (2)	11 (3)	8 (2)	8 (2)
- inna	25 (7)	21 (6)	24 (7)	43 (10)	40 (10)

Charakterystyka pacjentów	CONFIRM			DEFINE	
	fumaran dimetylu 240 mg BID (N=359)	placebo (N=363)	octan glatirameru (N=350)*	fumaran dimetylu 240 mg BID (N=410)	placebo (N=408)
Liczba punktów wg skali EDSS, n (%):					
- 0	15 (4)	13 (4)	18 (5)	29 (7)	21 (5)
- 1,0 lub 1,5	85 (24)	78 (21)	77 (22)	109 (27)	105 (26)
- 2,0 lub 2,5	94 (26)	111 (31)	96 (27)	116 (28)	112 (27)
- 3,0 lub 3,5	105 (29)	98 (27)	99 (28)	82 (20)	97 (24)
- 4,0 lub 4,5	47 (13)	50 (14)	46 (13)	56 (14)	56 (14)
- 5,0	12 (3)	13 (4)	14 (4)	16 (4)	16 (4)
Średnia liczba punktów wg skali EDSS, (±SD)	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)	2,6 (1,2)	2,40 (1,29)	2,48 (1,24)
Czas od diagnozy MS, lata (±SD)	4,9 (5,1)	4,8 (5,0)	4,4 (4,7)	5,6 (5,4)	5,8 (5,8)
Stosowanie wcześniej jakiegokolwiek leczenia modyfikującego przebieg choroby, n (%)	101 (28)	111 (31)	103 (29)	162 (40)	172 (42)
Średnia liczba rzutów choroby w ostatnich 12 mies. (±SD)	1,3 (0,6)	1,4 (0,8)	1,4 (0,6)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)
Średnia liczba T1-zależnych zmiany w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd), (±SD)**	-	-	-	1,2 (3,3)	1,6 (3,4)

Charakterystyka pacjentów	CONFIRM			DEFINE	
	fumaran dimetylu 240 mg BID (N=359)	placebo (N=363)	octan glatirameru (N=350)*	fumaran dimetylu 240 mg BID (N=410)	placebo (N=408)
Średnia liczba T2-zależnych hiperintensywnych zmian w obrazie MRI, (±SD)**	-	-	-	47,6 (34,7)	49,2 (38,6)
< 9 T2-zależnych hiperintensywnych zmian w obrazie MRI, n (%)**	-	-	-	9 (5)	12 (7)
≥ 9 T2-zależnych hiperintensywnych zmian w obrazie MRI, n (%)**	-	-	-	167 (95)	168 (93)
Kwestionariusz SF-36; N:	N=341	N=344	N=330	N=400	389
- domena PCS, średnia (±SD)	43,07 (9,91)	42,9 (9,90)	43,19 (10,16)	42,9 (10,2)	43,3 (10,20)
- domena MCS średnia (±SD)	45,42 (11,37)	44,76 (10,73)	44,77 (10,65)	45,3 (10,93)	45,7 (11,15)
Kwestionariusz EQ-5D:					
- EQ-Index, średnia (±SD; N)	0,72 (0,22; N=345)	0,71 (0,22, N=349)	0,71 (0,24; N=338)	0,72 (0,23; N=402)	0,71 (0,25; N=395)
- EQ-VAS, średnia (±SD; N)	69,87 (18,63; N=347)	67,99 (19,10; N=350)	68,27 (19,48; N=337)	69,9 (19,06; N=403)	70,8 (19,26; N=396)
Wizualna skala analogowa VAS, średnia (±SD; N)	64,2 (21,82; N=351)	63,1 (22,12; N=355)	63,2 (22,62; N=350)	65,1 (21,41; N=406)	64,3 (22,75; N=400)

Charakterystyka pacjentów	CONFIRM		DEFINE	
	fumaran dimetylu 240 mg BID (N=359)	placebo (N=363)	octan glatirameru (N=350)*	fumaran dimetylu 240 mg BID (N=410)
EDSS – rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego				
* jeden pacjent przypisany do grupy fumaranu dimetylu 240 mg TID w trakcie badania przyjmował również octan glatirameru, którego uwzględniono w analizie ITT w grupie fumaranu dimetylu 150 mg TID oraz w grupie octanu glatirameru w analizie bezpieczeństwa				
** obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wykonano u 176 pacjentów z grupy fumaranu dimetylu 240 mg BID i 180 pacjentów z grupy placebo.				

3.2.4 Opis punktów końcowych

Poniższa tabela zawiera zestawienie istotnych klinicznie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych przyjętych w poszczególnych badaniach fumaranu dimetylu zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Jakość życia pacjentów oceniono przy pomocy kwestionariuszy – Short Form 36 (SF-36), EuroQol-5D (EQ-5D) oraz wizualnej skali analogowej VAS (ang. *Visual Analogue Scale*).

Kwestionariusz SF-36 jest generycznym narzędziem służącym do ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia pacjenta. Ocenę jakości życia przeprowadzono w 24, 48 i 96 tyg. w ośrodkach w krajach, w których dostępne było zwalidowane tłumaczenie kwestionariusza na język lokalny. Kwestionariusz składa się z 36 stwierdzeń a liczba punktów możliwa do uzyskania zawiera się w przedziale od 0 do 100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.⁴⁰ Wyniki kwestionariusza SF-36 zgrupowano w wynik sumaryczny dotyczący wymiaru fizycznego jakości życia (PCS – ang. *Physical component score*), na który składają się podskale dotyczące: ograniczenia aktywności z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowych, ograniczenia pełnienia dotychczasowych funkcji społecznych z powodu problemów fizycznych, dolegliwości bólowe i ogólna ocena stanu zdrowia oraz wymiaru mentalnego (MCS – ang. *Mental component score*), którego dotyczą podskale odnoszące się do: aktywności społecznej, ogólnego zdrowia psychicznego, problemów emocjonalnych ograniczających pełnienie dotychczasowych funkcji społecznych i witalności³⁷ Przykładowy kwestionariusz przedstawiono w aneksie 7.16.

Kwestionariusz EQ-5D ocenia stan zdrowia przy uwzględnieniu pięciu kategorii: troska o siebie, sprawność fizyczna, codzienna aktywność, lęk/depresja, ból/dyskomfort. Kwestionariusz podzielony jest na dwie części. Dla każdej kategorii pacjent wskazuje, czy ma „brak problemów” (poziom 1), „pewne problemy” (poziom 2) lub „poważne problemy” (poziom 3). Pierwsza komponenta kwestionariusza stanowi sumę wyżej wymienionych kategorii oceny stanu zdrowia (EQ-Index), natomiast drugą stanowi wizualna skala analogowa (EQ-VAS), której końce odpowiadają 0 – najgorszemu wyobrażalnemu stanowi zdrowia i 100 – najlepszemu wyobrażalnemu stanowi zdrowia. Im wyższy wynik skali, tym większa jakość życia. Podczas badań CONFIRM i DEFINE ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D przeprowadzono po 24, 48 i 96 tyg. w ośrodkach w krajach, w których dostępne było zwalidowane tłumaczenie kwestionariusza na język lokalny.³⁷ Przykładowy kwestionariusz zamieszczono w aneksie 7.17.

Wizualna skala analogowa (VAS) ocenia ogólną percepcję samopoczucia pacjenta podczas leczenia za pomocą analogowej skali, której końce określają „złe samopoczucie” (0 punktów) do „doskonałego” (100 punktów). Pacjenci na skali zaznaczają pionową linią aktualny poziom samopoczucia.⁴¹ Ocenę przeprowadzano co 12 tyg. w trakcie leczenia.³⁷

Tab. 10. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Trzeciorzędowe punkty końcowe
CONFIRM	<p>- częstość rzutów stwardnienia rozsianego (liczba/rok), zaobserwowanych od czasu włączenia do badania przez dwa lata.</p> <p>Rzut choroby definiowany jako pojawienie się co najmniej jednego nowego lub wcześniej obserwowanego objawu neurologicznego, nie związanego z gorączką lub infekcją, trwającego co najmniej 24 godziny, z towarzyszącymi nowymi objawami potwierdzonymi przez neurologa, występującymi w odstępie co najmniej 30 dni od ostatniego rzutu.</p>	<p>- nowe lub powiększające się T2-zależne hipertensywne zmiany widoczne w obrazie MRI,</p> <p>- nowe T1-zależne hipertensywne zmiany widoczne w obrazie MRI,</p> <p>- rzut stwardnienia rozsianego,</p> <p>- progresja niepełnosprawności</p> <p>Progresję niepełnosprawności zdefiniowaną jako wzrost w skali EDSS*o co najmniej 1 pkt. U pacjentów z początkową liczbą pkt. ≤ 1 lub wzrost o co najmniej 1,5 pkt. U pacjentów z początkową liczbą pkt. Równą 0.</p>	<p>- nowe zmiany widoczne w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd),</p> <p>- nowe zmiany T1-zależne w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd),</p> <p>- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Short Form 36 (SF-36), EuroQol-5D (EQ-5D) i wizualnej skali analogowej VAS</p>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Trzeciorzędowe punkty końcowe
DEFINE	<p>- rzut stwardnienia rozsianego, zaobserwowany od czasu włączenia do badania przez dwa lata.</p> <p>Rzut choroby definiowany jako pojawienie się co najmniej jednego nowego lub wcześniej obserwowanego objawu neurologicznego, nie związanego z gorączką lub infekcją, trwającego co najmniej 24 godziny, z towarzyszącymi nowymi objawami potwierdzonymi przez neurologa, występującymi w odstępie co najmniej 30 dni od ostatniego rzutu.</p>	<p>- nowe zmiany T1-zależne w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd),</p> <p>- nowe lub powiększające się T2-zależnych hipertensywnych zmian widocznych w obrazie MRI,</p> <p>- częstość rzutów stwardnienia rozsianego (liczba/rok), zaobserwowanych od czasu włączenia do badania przez dwa lata,</p> <p>- progresja niepełnosprawności.</p> <p>Progresję niepełnosprawności zdefiniowaną jako wzrost w skali EDSS* o co najmniej 1 pkt. U pacjentów z początkową liczbą pkt. ≤ 1 lub wzrost o co najmniej 1,5 pkt. U pacjentów z początkową liczbą pkt. Równą 0.</p>	<p>- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Short Form 36 (SF-36), EuroQol-5D (EQ-5D) i wizualnej skali analogowej VAS</p>
<p>* rozszerzoną skalą niewydolności ruchowej EDSS opisano w aneksie 7.16.</p>			

3.2.5 Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oceniono w dwóch badaniach III fazy – CONFIRM i DEFINE.

3.2.5.1 Skuteczność

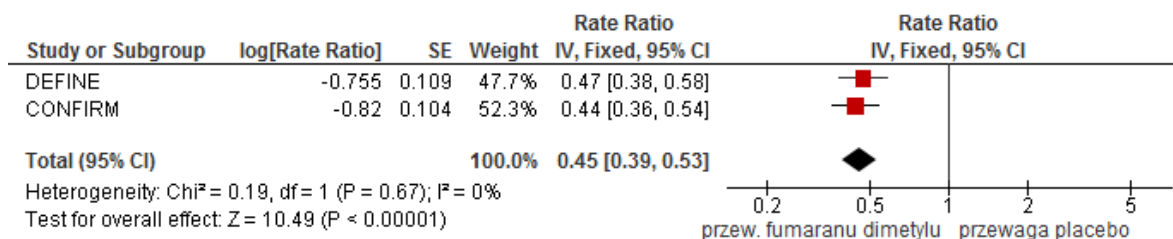
3.2.5.1.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

Roczną częstość rzutów oceniano w badaniu DEFINE i CONFIRM. W obu badaniach roczna częstość rzutów była istotnie mniejsza w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z grupą placebo w ciągu dwóch lat terapii (Tab. 11). Metaanaliza obu badań wykazała, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszą częstością rzutów choroby w ciągu roku ($ARR_{ratio}=0,46$; 95%CI: 0,42; 0,50; Ryc. 3; Tab. 11).

Tab. 11. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Badanie	fumaran dimetylu			placebo			ARR _{ratio} (95%CI)	ARR _{ratio} (95%CI)
	ARR	95%CI	N	ARR	95%CI	N	p	p
DEFINE	0,17	0,14; 0,21	410	0,36	0,30; 0,44	408	0,47* (0,37; 0,61) p<0,001	0,45 (0,39; 0,53) p<0,00001
CONFIRM	0,22	0,18; 0,28	359	0,4	0,33; 0,49	363	0,44** (0,26; 0,577) p<0,001	Ryc. 3
* na podstawie publikacji źródłowej Gold 2012 ³⁶ ** na podstawie publikacji źródłowej Fox 2012 ³⁴								

Ryc. 3. Metaanaliza skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.



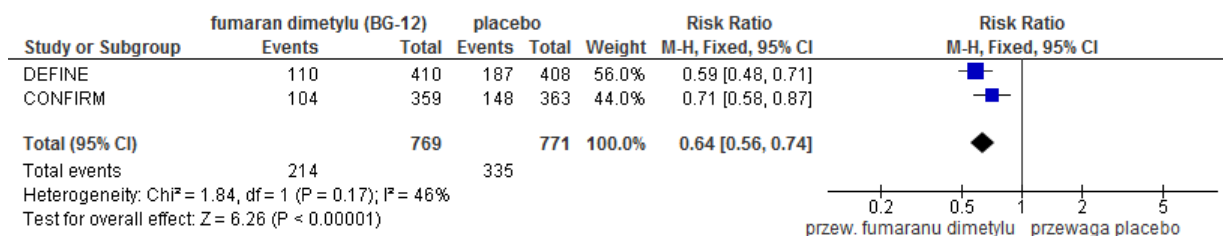
3.2.5.1.2 Rzut choroby

Częstość rzutów choroby w ciągu dwóch lat terapii oceniano zarówno w badaniu DEFINE jak i CONFIRM (Tab. 12). Ryzyko wystąpienia zdarzenia było istotnie mniejsze w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo w obu badaniach (Ryc. 4). Metaanaliza obu badań była znamienna statystycznie na korzyść fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo (RR=0,65; 95%CI: 0,56; 0,74; Ryc. 4).

Tab. 12. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Badanie	fumaran dimetylu			placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
DEFINE	110	410	27	187	408	46	<0,001	0,64 (0,56; 0,74)	-0,16 (-0,20; -0,11)
CONFIRM	104	359	29	148	363	41	0,001	p<0,0001	p<0,0001 Ryc. 4

Ryc. 4. Metaanaliza skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.



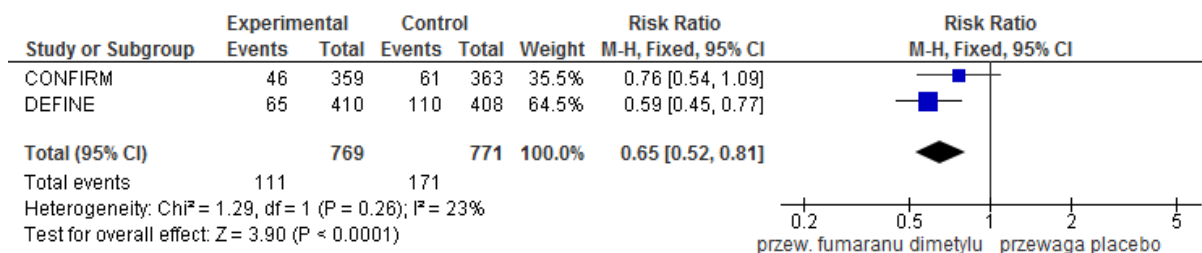
3.2.5.1.3 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące

Częstość wystąpienia potwierdzonego postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii oceniano w badaniach DEFINE i CONFIRM. W badaniu DEFINE ryzyko wystąpienia punktu końcowego było istotnie mniejsze w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo (Ryc. 5). Metaanaliza obu badań wykazała, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia postępu niepełnosprawności (RR=0,65; 95%CI: 0,52; 0,81; Ryc. 5, Tab. 13).

Tab. 13. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	fumaran dimetylu			placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
CONFIRM	46	359	13	61	363	17	0,143	0,65 (0,52; 0,81)	-0,08 (-0,12; -0,04)
DEFINE	65	410	16	110	408	27	<0,001	p<0,0001	p<0,0001

Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.



3.2.5.1.4 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy

Częstość potwierdzonego postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej obserwacji oceniano w badaniu CONFIRM. Ryzyko wystąpienia punktu końcowego było istotnie mniejsze w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo (RR=0,60; 95%CI: 0,39; 0,94; Tab. 14).

Tab. 14. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	fumaran dimetylu			placebo			p	RR (95%CI)		RD (95%CI)	
	n	N	%	n	N	%		p	p		
CONFIRM	28	359	8	47	363	13	0,028	0,60 (0,39; 0,94) p=0,0254	-0,05 (-0,10; -0,01) p=0,023		

3.2.5.1.5 Brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI

Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii oceniano w badaniu CONFIRM. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia było istotnie większe w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo (RR=2,30; 95%CI: 1,34; 3,93; Tab. 15).

Tab. 15. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	fumaran dimetylu			placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
CONFIRM	37	140	27	16	139	12	0,002	2,30 (1,34; 3,93) p=0,002	0,149 (0,06; 0,24) p=0,001

3.2.5.1.6 Brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI

Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono nowych T1-zależnych zmian w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii oceniano w badaniu CONFIRM. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia było istotnie większe w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo (RR=1,85; 95%CI: 1,26; 2,72; Tab. 16).

Tab. 16. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	fumaran dimetylu			placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
CONFIRM	54	140	39	29	139	21	0,002	1,85 (1,26; 2,72) p=0,002	0,177 (0,07; 0,28) p=0,001

3.2.5.1.7 Brak nowych zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem

Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono nowych zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii oceniano w badaniu DEFINE. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia było istotnie większe w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo (RR=1,50; 95%CI: 1,32; 1,71; Tab. 17).

Tab. 17. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: brak nowych zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	fumaran dimetylu			placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
DEFINE	141	152	93	102	165	62	<0,001	1,50 (1,32; 1,71) p<0,0001	0,309 (0,23; 0,39) p<0,0001

3.2.5.1.8 Liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI

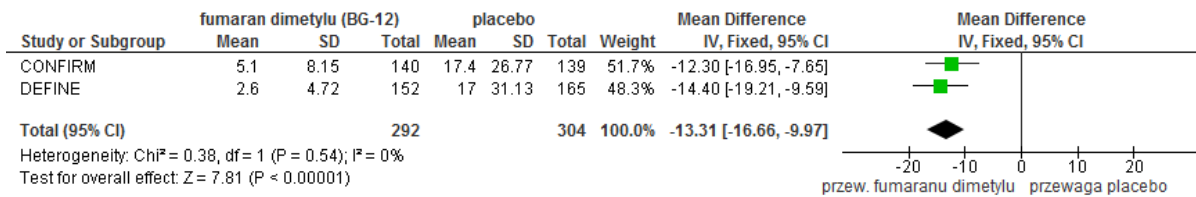
Nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T2-zależnym w trakcie 2-letniej obserwacji oceniano zarówno w badaniu DEFINE jak i CONFIRM. W obu badaniach stwierdzono, że średnia liczba nowych T2-zależnych zmian po dwóch latach obserwacji była istotnie mniejsza w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z wynikami wyjściowymi (Ryc. 6). Metaanaliza obu badań wykazała, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszą średnią liczbą zmian względem stanu początkowego (MD=-13,31; 95%CI: -16,66; -9,97; Tab. 18, Ryc. 6).

Tab. 18. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.

Badanie	fumaran dimetylu			placebo			p	MD (95%CI)
	śr.	95CI/SD	N	śr.	95CI/SD	N		p

DEFINE	2,6	2,0; 3,5 4,72	152	17,0	12,9; 22,4 31,13	165	bd	-13,31 (-16,66; -9,97)
CONFIRM	5,1	3,9; 6,6 8,15	140	17,4	13,5; 22,4 26,77	139	bd	p<0,00001

Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.



3.2.5.1.9 Liczba nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI

Nowe lub powiększające się zmiany w obrazie T1-zależnym w trakcie 2-letniej obserwacji oceniano w badaniu CONFIRM. Średnia liczba nowych zmian była istotnie mniejsza w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z grupą bez leczenia aktywnego (MD=-3,90; 95%CI: -6,03; -1,77; Tab. 19).

Tab. 19. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: liczba nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	fumaran dimetylu			Placebo			p	MD (95%CI) p
	śr.	95CI/SD	N	śr.	95CI	N		
CONFIRM	3,0	2,3; 4,0 5,13	140	7,0	5,3; 9,2 11,73	139	bd	-3,90 (-6,03; -1,77) p=0,0003

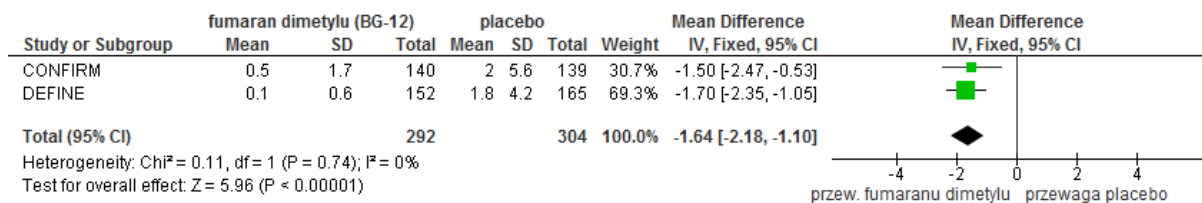
3.2.5.1.10 Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI

Nowe lub powiększające się zmiany widoczne po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) w trakcie 2-letniej obserwacji oceniano zarówno w badaniu CONFIRM jak i DEFINE. W obu badaniach stwierdzono, że średnia liczba nowych zmian Gd+ po dwóch latach obserwacji była istotnie mniejsza w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z wynikami wyjściowymi (Ryc. 7). Metaanaliza obu badań wykazała, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszą średnią liczbą zmian Gd+ względem stanu początkowego (MD-1,64; 95%CI: -2,18; -1,10; Tab. 20, Ryc. 7).

Tab. 20. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: liczba nowych zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	fumaran dimetylu			Placebo			p	MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
CONFIRM	0,5	1,7	147	2,0	5,6	144	bd	-1,64 (-2,18; -1,10)
DEFINE	0,1	0,6	152	1,8	4,2	165	bd	p<0,00001

Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba nowych zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem.



3.2.5.2 Jakość życia

3.2.5.2.1 Kwestionariusz SF-36

Stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z grupą placebo wiązało się z istotnie większą średnią zmianą wymiaru fizycznego jakości życia (PCS) i brakiem istotnych różnic w średniej zmianie wymiaru mentalnego (MCS) kwestionariusza SF-36 (Tab. 21, Ryc. 8, Ryc. 9). Istotnie statystycznie średnią poprawę w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z grupą placebo stwierdzono w podskalach dotyczących: ogólnej oceny stanu zdrowia (2 RCT), sprawności fizycznej (2 RCT), ograniczeniu aktywności z powodu zdrowia fizycznego (2 RCT), funkcjonowania społecznego (1 RCT) i witalności (1 RCT, Tab. 22). W przypadku podskali dotyczącej ograniczenia aktywności z powodu problemów emocjonalnych stwierdzono pogorszenie podczas stosowania fumaranu dimetylu, które było istotnie mniejsze w porównaniu z grupą placebo (Tab. 22).

Stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy i istotnie mniejszym pogorszeniem wymiaru fizycznego jakości życia (Tab. 23, odpowiednio Ryc. 10 i

Ryc. 12). Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnej poprawy lub pogorszenia wymiaru mentalnego nie różniło się istotnie pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a grupą placebo (Tab. 23, Ryc. 13 i Ryc. 15).

Tab. 23 Tab. 21. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo: średnia zmiana wyniku dotyczącego wymiaru fizycznego (PCS) i mentalnego jakości życia (MCS) mierzonego kwestionariuszem SF-36.

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	fumaran dimetylu			placebo			p*	Różnica
			N	śr. zmiana	SD	N	śr. zmiana	SD		

DEFINE	SF-36 PCS	2 lata	400	0,5	bd	389	-1,4	bd	<0,001	1,8
CONFIRM			341	0,5**	bd	344	-0,7**	bd	0,0217	1,2
DEFINE	SF-36 MCS	2 lata	400	0,2	bd	389	-1,1	bd	0,0651	1,3
CONFIRM			341	0,5**	bd	344	0,4**	bd	ns	0,1
* na podstawie publikacji źródłowej										
** wartości odczytane z wykresu z publikacji źródłowej										

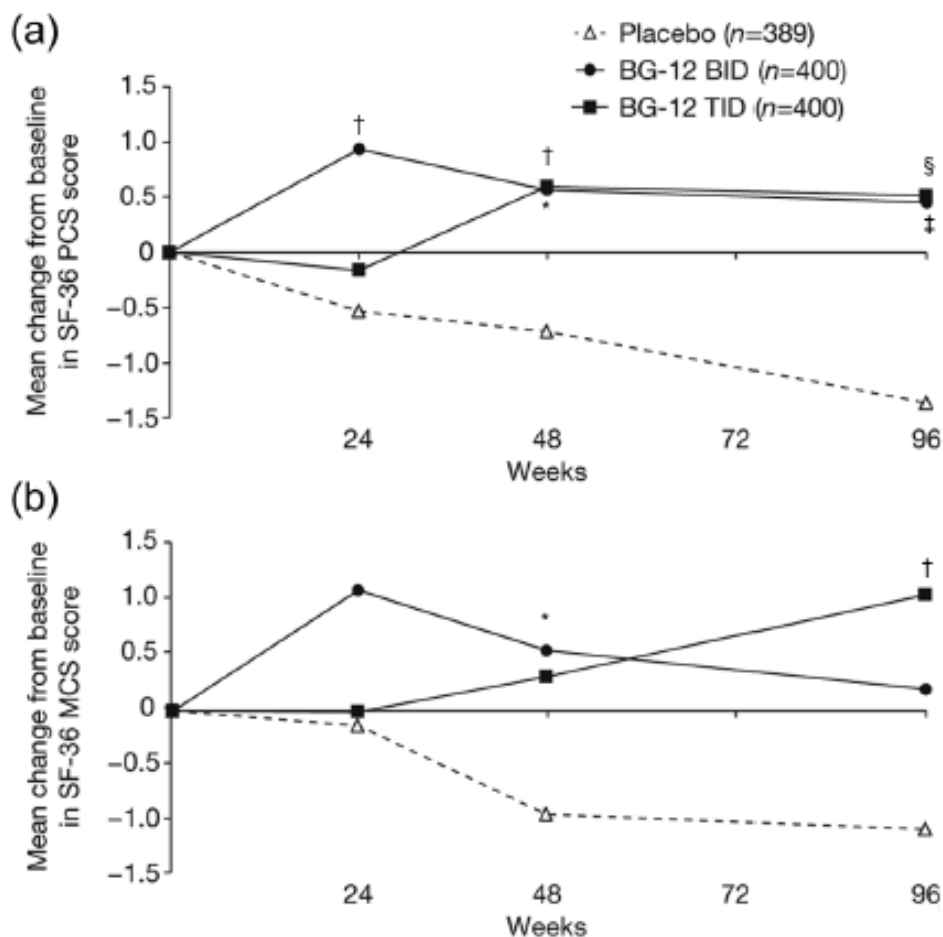
Tab. 22. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo: poszczególne podskale wymiaru fizycznego(PCS) i wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36.

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	fumaran dimetylu			placebo			p*	Różnica
			N	śr. zmiana	SD	N	śr. zmiana	SD		
Podskale dotyczącej wymiaru fizycznego jakości życia (PCS) kwestionariusza SF-36										
CONFIRM	Dolegliwości bólowe	2 lata	341	0,2	bd	344	-1,3	bd	ns	1,5
DEFINE			400	0,0	bd	389	-1,9	bd	ns	1,9
CONFIRM	Ogólna ocena stanu zdrowia	2 lata	341	1,7	bd	344	-0,6	bd	<0,05	2,3
DEFINE			400	1,7	bd	389	-1,6	bd	<0,001	3,3
CONFIRM	Sprawność fizyczna	2 lata	341	0,8	bd	344	-2,2	bd	<0,05	3,0
DEFINE			400	0,4	bd	389	-3,7	bd	<0,01	4,1
CONFIRM	Ograniczenie aktywności z powodu zdrowia fizycznego	2 lata	341	3,2	bd	344	-2,2	bd	<0,05	5,4
DEFINE			400	2,8	bd	389	-6,3	bd	<0,001	9,1
Podskale dotyczącej wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36										
CONFIRM	Zdrowie psychiczne	2 lata	341	1,7	bd	344	0,6	bd	ns	1,1
DEFINE			400	1,2	bd	389	-1,0	bd	ns	2,2

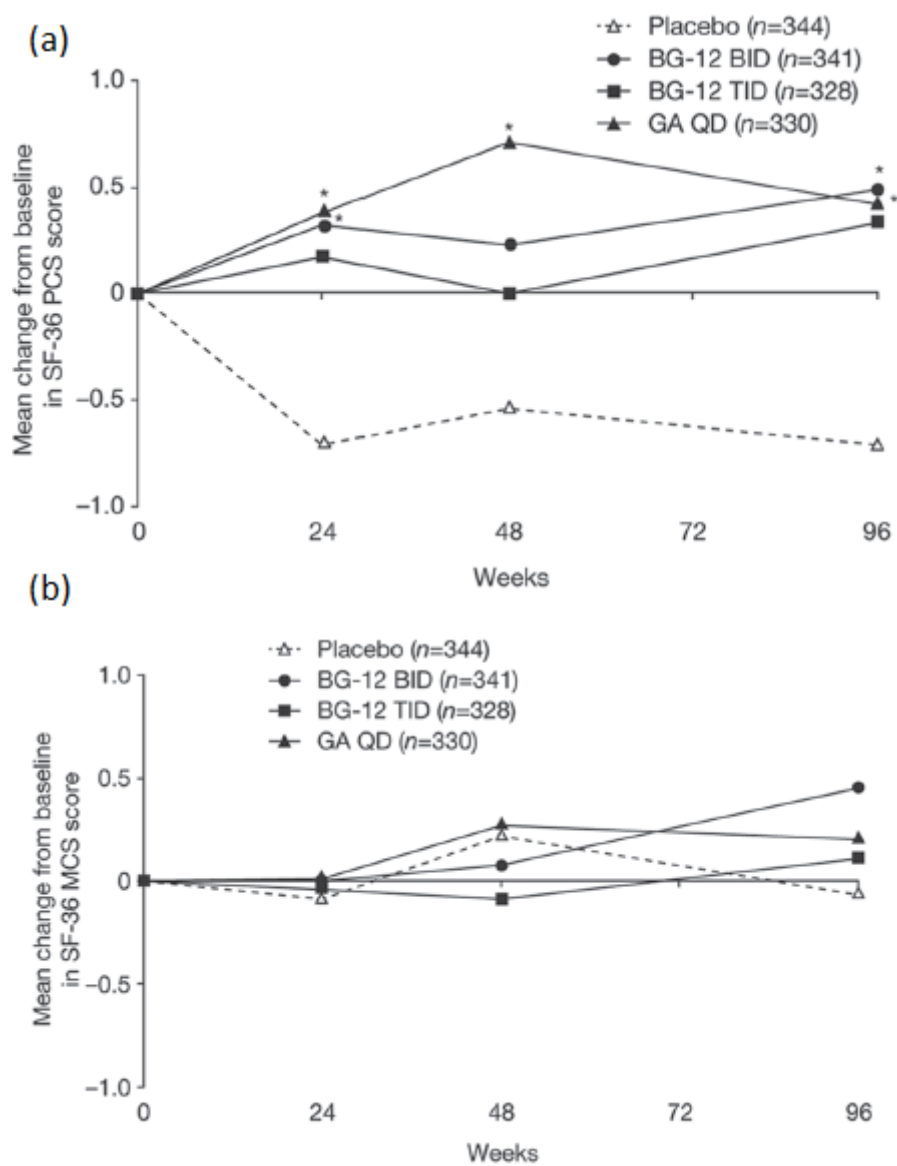
Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	fumaran dimetylu			placebo			p*	Różnica
			N	śr. zmiana	SD	N	śr. zmiana	SD		
CONFIRM	Ograniczenie aktywności z powodu problemów emocjonalnych	2 lata	341	-1,0	bd	344	-3,3	bd	ns	2,3
DEFINE			400	-1,0	bd	389	-5,9	bd	<0,01	4,9
CONFIRM	Funkcjonowanie społeczne	2 lata	341	0,6	bd	344	-0,6	bd	ns	1,2
DEFINE			400	0,3	bd	389	-4,0	bd	<0,01	4,3
CONFIRM	Witalność	2 lata	341	2,0	bd	344	0,4	bd	ns	1,6
DEFINE			400	1,2	bd	389	-1,7	bd	<0,05	2,9

* na podstawie publikacji źródłowej

Ryc. 8. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo w badaniu DEFINE: (a) średnia zmiana liczby punktów domeny dotyczącej wymiaru fizycznego (PCS) i (b) wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36 (źródło: Kappos 2014³⁷).



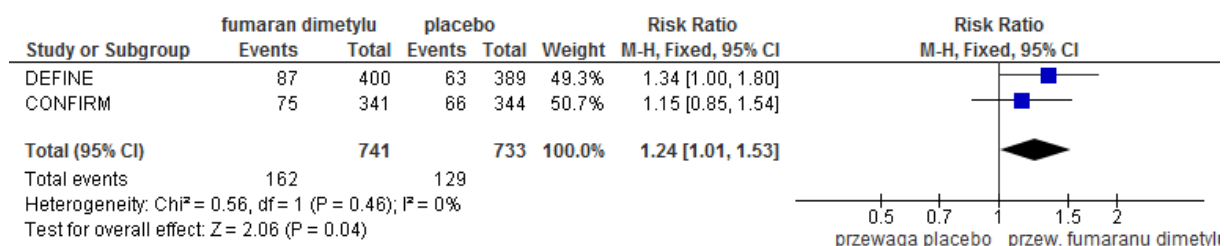
Ryc. 9. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo i octanem glatirameru w badaniu CONFIRM: (a) średnia zmiana liczby punktów domeny dotyczącej wymiaru fizycznego (PCS) i (b) wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36 (źródło: Kita 2014³⁵).



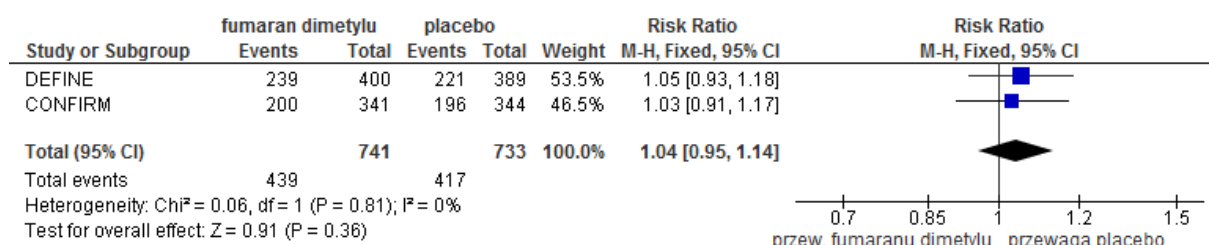
Tab. 23. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów, u których wystąpiła istotna kliniczna zmiana (≥ 5 pkt.) w domenie dotyczącej wymiaru fizycznego (PCS) i wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36.

Badanie	Zmiana względem stanu początkowego	fumaran dimetylu			placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p	p
Domena dotycząca wymiaru fizycznego jakości życia (PCS)										
DEFINE	poprawa	87	400	21,8	63	389	16,2	0,047	1,24 (1,01; 1,53) p=0,04	0,04 (0,00; 0,08) p=0,04
CONFIRM		75	341	22,0	66	344	19,2	0,363		
DEFINE	stabilizacja	239	400	59,8	221	389	56,8	0,403	1,04 (0,95; 1,14) p=0,36	-
CONFIRM		200	341	58,7	196	344	57,0	0,657		
DEFINE	pogorszenie	74	400	18,5	105	389	27,0	0,004	0,74 (0,61; 0,90) p=0,002	-0,07 (-0,11; -0,02) p=0,002
CONFIRM		66	341	19,4	82	344	23,8	0,154		
Domena dotycząca wymiaru mentalnego jakości życia (MCS)										
DEFINE	poprawa	103	400	25,8	80	389	20,6	0,085	1,15 (0,97; 1,38) p=0,11	-
CONFIRM		94	341	27,6	89	344	25,9	0,616		
DEFINE	stabilizacja	202	400	50,5	195	389	50,1	0,917	1,00 (0,90; 1,11) p=0,95	-
CONFIRM		152	341	44,6	156	344	45,3	0,839		
DEFINE	pogorszenie	95	400	23,8	114	389	29,3	0,077	0,88 (0,75; 1,04) p=0,14	-
CONFIRM		95	341	27,9	99	344	28,8	0,789		

Ryc. 10. Metaanaliza jakości życia fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa (≥ 5 pkt.) w domenie dotyczącej wymiaru fizycznego jakości życia (PCS) mierzonej kwestionariuszem SF-36.



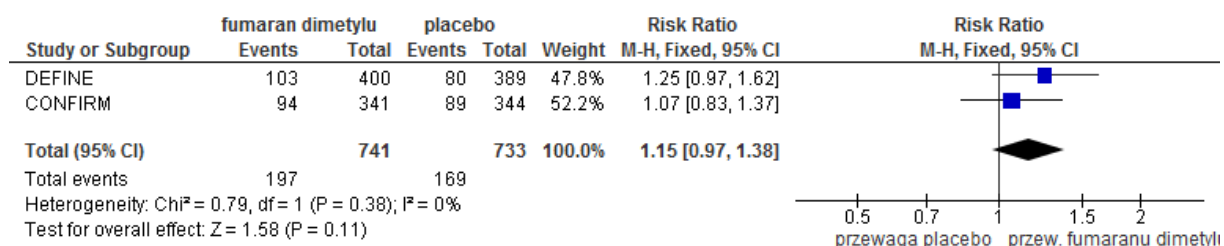
Ryc. 11. Metaanaliza jakości życia fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja w domenie dotyczącej wymiaru fizycznego jakości życia (PCS) mierzonej kwestionariuszem SF-36.



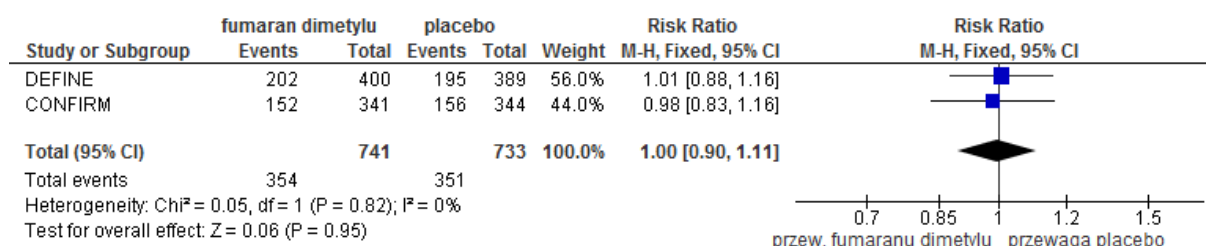
Ryc. 12. Metaanaliza jakości życia fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba pacjentów, u których wystąpiło istotne klinicznie pogorszenie (≥ 5 pkt.) w domenie dotyczącej wymiaru fizycznego jakości życia (PCS) mierzonej kwestionariuszem SF-36.



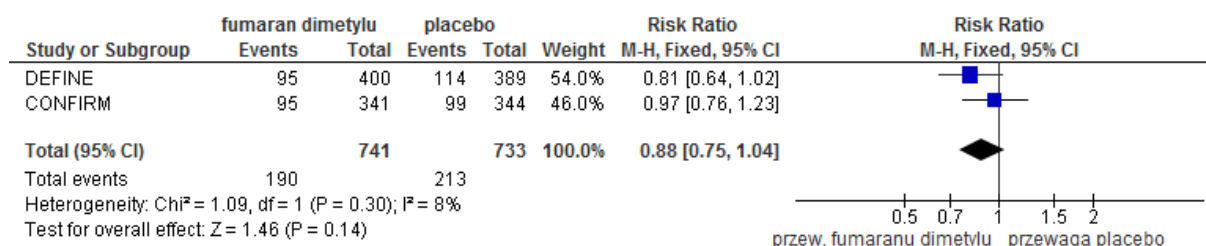
Ryc. 13. Metaanaliza jakości życia fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa (≥ 5 pkt.) w domenie dotyczącej wymiaru umysłowego jakości życia (MCS) mierzonej kwestionariuszem SF-36.



Ryc. 14. Metaanaliza jakości życia fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja w domenie dotyczącej wymiaru umysłowego jakości życia (MCS) mierzonej kwestionariuszem SF-36.



Ryc. 15. Metaanaliza jakości życia fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba pacjentów, u których wystąpiło istotne klinicznie pogorszenie (≥ 5 pkt.) w domenie dotyczącej wymiaru umysłowego jakości życia (MCS) mierzonej kwestionariuszem SF-36.



3.2.5.2.2 Kwestionariusz EQ-5D

Podczas badania DEFINE całkowita ocena stanu zdrowia (EQ-Index), mierzona kwestionariuszem EQ-5D pozostawała stabilna w ciągu kolejnych tygodni terapii zarówno w grupie fumaranu dimetylu dwa razy dziennie jak i w grupie placebo (Ryc. 16a). Jakość życia oceniana za pomocą wizualnej skali analogowej (EQ-VAS) pozostawała stabilna przez cały okres obserwacji w grupie stosujących fumaran dimetylu dwa razy dziennie i ulegała pogorszeniu w grupie placebo (Ryc. 16b).

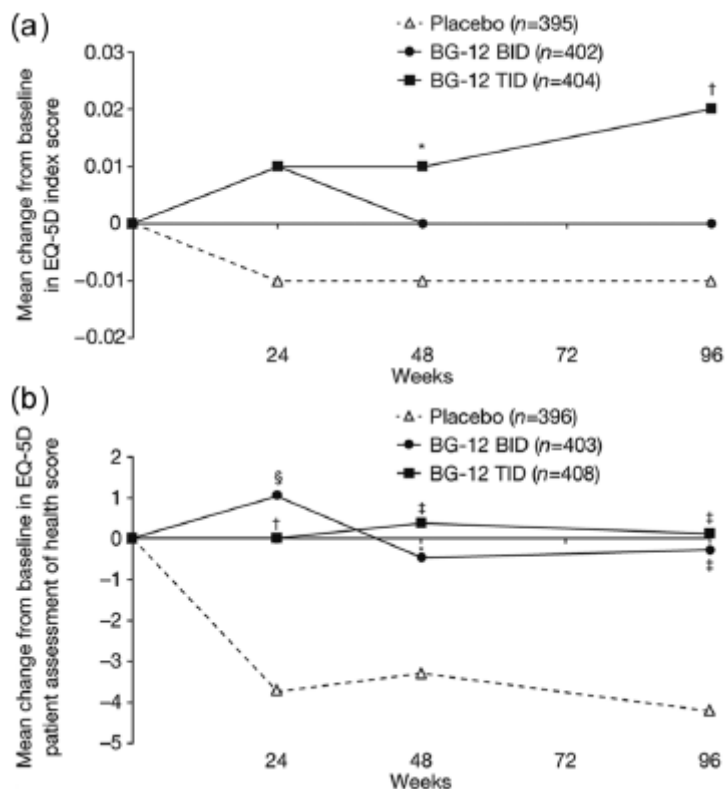
Na koniec okresu obserwacji stwierdzono istotnie statystycznie większą poprawę w grupie stosujących fumaran dimetylu w porównaniu z placebo pod względem oceny aktualnego stanu zdrowia za pomocą skali EQ-VAS. Nie odnotowano różnicy pomiędzy grupami pod względem zmiany ogólnej oceny stanu zdrowia (Tab. 24).

Podczas badania CONFIRM odnotowano spadek oceny aktualnego stanu zdrowia ocenianego za pomocą skali EQ-VAS zarówno w grupie fumaranu dimetylu dwa razy dziennie jak i placebo, jednak różnica między grupami nie różniła się istotnie statystycznie. Ogólna ocena stanu zdrowia mierzona za pomocą EQ-Index pozostawała stała zarówno w grupie fumaranu dimetylu jak i grupie placebo.³⁵

Tab. 24. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo: ogólna ocena stanu zdrowia (EQ-Index) i ocena według wizualnej skali analogowej (EQ-VAS) kwestionariusza EQ-5D.

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	fumaran dimetylu			placebo			p*	Różnica
			N	śr. zmiana	SD	N	śr. zmiana	SD		
DEFINE	EQ-Index	2 lata	402	0,00	bd	395	-0,01	bd	0,0910	0,01
	EQ-VAS		403	0,10	bd	396	-4,20	bd	<0,001	4,30
* na podstawie publikacji źródłowej										
** wartości odczytane z wykresu z publikacji źródłowej										

Ryc. 16. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo w badaniu DEFINE: średnia zmiana całkowitego wyniku oceny stanu zdrowia (EQ-Index) i wizualnej skali analogowej (EQ-VAS) kwestionariusza EQ-5D (źródło: Kappos 2014 suppl⁴²).



3.2.5.2.3 Wizualna skala analogowa (VAS)

Podczas badania DEFINE po 12 tygodniach terapii zarówno wśród stosujących fumaran dimetylu dwa razy dziennie jak i placebo stwierdzono pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą skali VAS. Po 24 tygodniu badania jakość życia mierzona skalą VAS ulegała dalszemu pogorszeniu w grupie placebo i stabilizacji lub poprawie w grupie fumaranu dimetylu.

Po 2-letnim okresie obserwacji średnia zmiana wskazywała na pogorszenie i była istotnie statystycznie mniejsza w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z grupą placebo, zarówno podczas badania DEFINE jak i COMFORT (Tab. 25).

Tab. 25. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo: średnia zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia mierzonej za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS).

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	fumaran dimetylu			placebo			p*	Różnica
			N	śr. zmiana	SD	N	śr. zmiana	SD		
DEFINE	VAS	2 lata	406	-0,8	bd	400	-4,0	bd	0,0031	3,2
CONFIRM			351	bd	bd	355	bd	bd	0,0003	bd
* na podstawie publikacji źródłowej										

3.2.5.3 Bezpieczeństwo

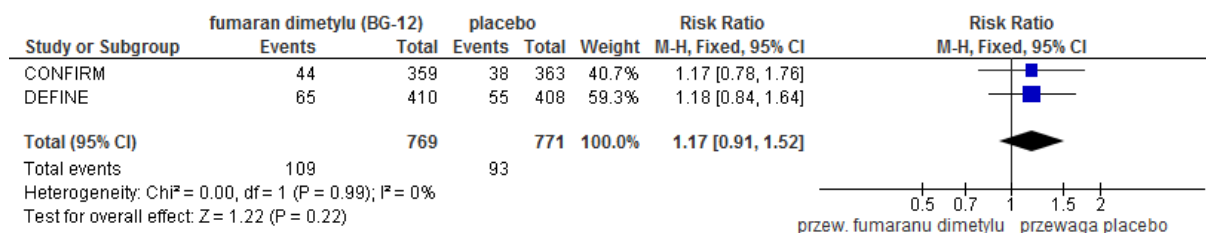
3.2.5.3.1 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość przerywania leczenia oceniano zarówno w badaniu CONFIRM jak i DEFINE. W żadnym z badań nie wykazano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z grupą placebo. Metaanaliza obu badań nie była znamiennej statystycznie (Tab.26, Ryc. 17).

Tab.26. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	fumaran dimetylu			placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
CONFIRM	44	359	12	38	363	10	0,483	1,17 (0,91; 1,52)	-
DEFINE	65	410	16	55	408	13	0,337	p=0,22	

Ryc. 17. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.



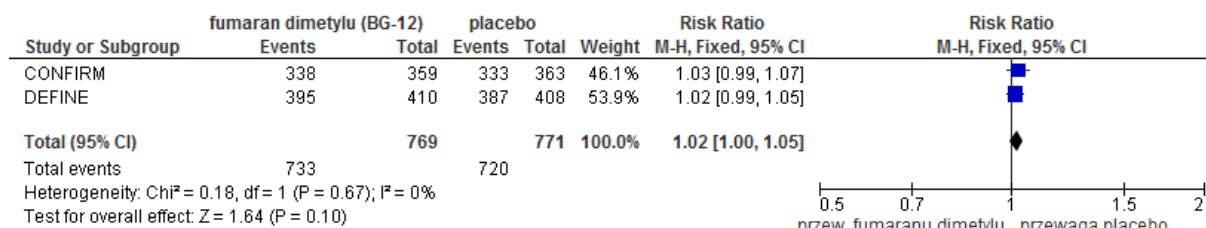
3.2.5.3.2 Zdarzenia niepożądane łącznie

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie bez względu na rodzaj i stopień natężenia zaburzenia raportowano zarówno w badaniu DEFINE jak i CONFIRM. W obu badaniach ryzyko wystąpienia AE ogółem nie różniło się istotnie pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a grupą placebo. Metaanaliza obu badań nie była znamiennej statystycznie (Tab. 27, Ryc. 18).

Tab. 27. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: zdarzenie niepożądane ogółem.

Badanie	fumaran dimetylu			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
DEFINE	395	410	96	387	408	95	0,312	1,02 (1,00; 1,05)	-
CONFIRM	338	359	94	333	363	92	0,245	p=0,10	

Ryc. 18. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane ogółem.



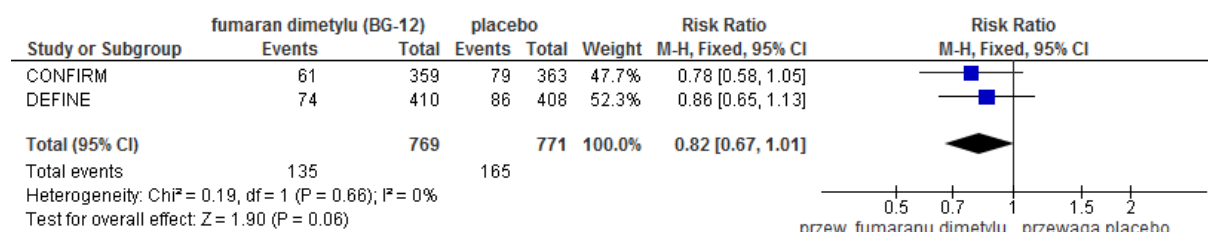
3.2.5.3.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie bez względu na rodzaj zaburzenia, raportowano zarówno w badaniu DEFINE jak i CONFIRM. W obu badaniach ryzyko wystąpienia SAE ogółem nie różniło się istotnie pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a grupą placebo. Metaanaliza obu badań wykazała, że stosownie fumaranu dimetylu w porównaniu do braku aktywnego leczenia wiązało się tendencją do mniejszego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,82; 95%CI: 0,67; 1,01, p=0,06; Tab. 28, Ryc. 19).

Tab. 28. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem.

Badanie	fumaran dimetylu			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
DEFINE	74	410	18	86	408	21	0,275	0,82 (0,67; 1,01)	-
CONFIRM	61	359	17	79	363	22	0,105	p=0,06	

Ryc. 19. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem.



3.2.5.3.4 Zaczerwienienie skóry (ang. *Flushing*)

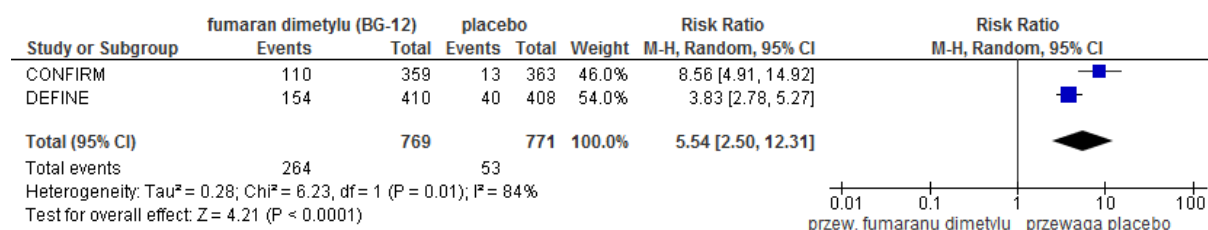
Częstość występowania zaczerwienienia skóry (ang. *Flushing*) raportowano zarówno w badaniu DEFINE jak i CONFIRM. W obu badaniach wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzenia (odpowiednio RR=3,83; 95%CI: 2,78; 5,72; i RR=8,56; 95%CI: 4,91; 14,92; Tab. 29).

Wykonanie metaanalizy obu badań było niemożliwe ze względu na dużą niejednorodność wyników badań (I²>80%). Wynik metaanalizy zamieszczono poglądowo na Ryc. 20.

Tab. 29. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: zaczerwienienie skóry (ang. *Flushing*).

Badanie	fumaran dimetylu			Placebo			p	RR (95%CI)		RD (95%CI)	
	n	N	%	n	N	%		p	p		
DEFINE	154	410	38	40	408	5	<0,001	3,83 (2,78; 5,72) p<0,0001	0,278 (0,22; 0,33) p<0,0001		
CONFIRM	110	359	31	13	363	4	<0,001	8,56 (4,91; 14,92) p<0,0001	0,271 (0,22; 0,32) p<0,0001		

Ryc. 20. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: zaczerwienienie skóry (ang. *Flushing*).



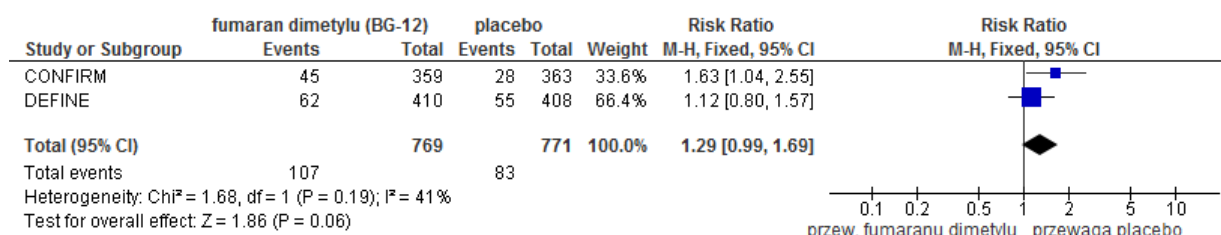
3.2.5.3.5 Biegunka

Częstość występowania biegunki raportowano zarówno w badaniu DEFINE jak i CONFIRM. W obu badaniach ryzyko wystąpienia zdarzenia nie różniło się istotnie pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a grupą placebo. Metaanaliza obu badań wykazała, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu do braku aktywnego leczenia wiązało się tendencją do większego ryzyka wystąpienia biegunki (RR=1,29; 95%CI: 0,99; 1,69; p=0,06; Tab. 30, Ryc. 21).

Tab. 30. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: biegunka.

Badanie	fumaran dimetylu			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
DEFINE	62	410	15	55	408	13	0,503	1,29 (0,99; 1,69)	-
CONFIRM	45	359	13	28	363	8	0,036	p=0,06	

Ryc. 21. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: biegunka.



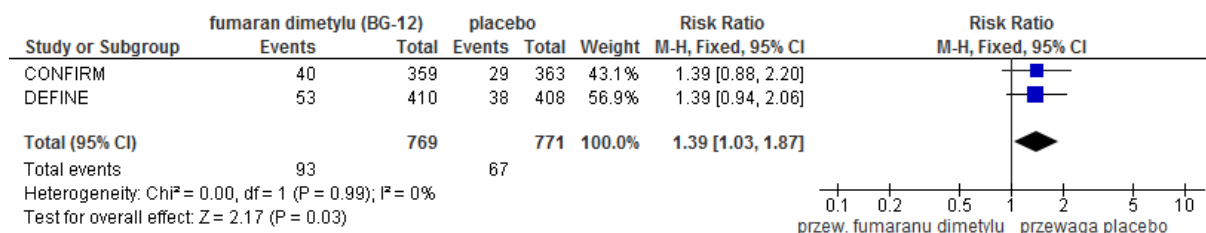
3.2.5.3.6 Nudności

Częstość występowania nudności raportowano zarówno w badaniu DEFINE jak i CONFIRM. W obu badaniach ryzyko wystąpienia zdarzenia nie różniło się istotnie pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a grupą placebo. Metaanaliza obu badań nie była znamienna statystycznie (Tab. 31, Ryc. 22).

Tab. 31. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: nudności.

Badanie	fumaran dimetylu			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
DEFINE	53	410	13	38	408	9	0,119	1,39 (1,03; 1,87)	0,03 (0,00; 0,06)
CONFIRM	40	359	11	29	363	8	0,165	p=0,03	p=0,03

Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: nudności.



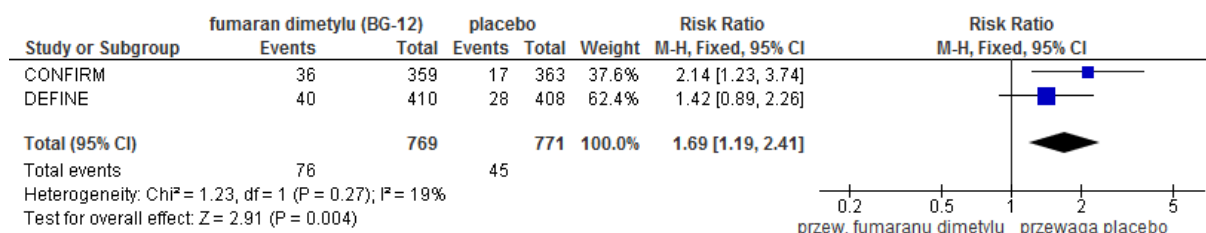
3.2.5.3.7 Ból w nadbrzuszu

Częstość występowania bólu w nadbrzuszu raportowano zarówno w badaniu DEFINE jak i CONFIRM. W badaniu CONFIRM stwierdzono, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia bólu w nadbrzuszu (RR=2,14, 95%CI: 1,23; 3,74). Podczas badania DEFINE nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia zdarzenia. Metaanaliza obu badań wykazała, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia bólu w nadbrzuszu (RR=1,69; 95%CI: 1,19; 2,41; Tab. 32, Ryc. 23).

Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: ból w nadbrzuszu.

Badanie	fumaran dimetylu			placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
DEFINE	40	410	10	28	408	7	0,163	1,69 (1,19; 2,41)	0,04 (0,01; 0,07)
CONFIRM	36	359	10	17	363	5	0,007	p=0,004	p=0,003

Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: ból w nadbrzuszu.



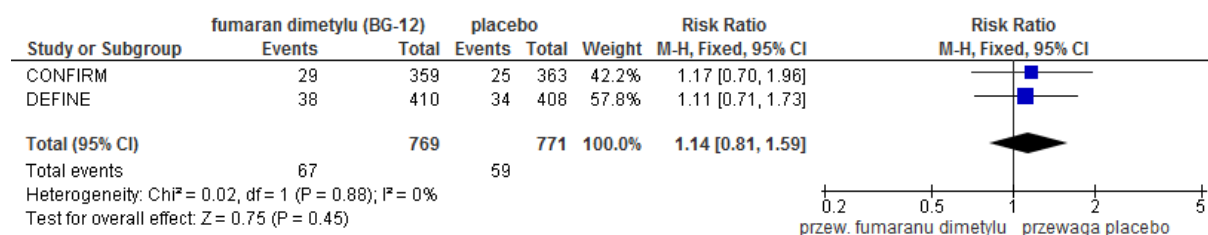
3.2.5.3.8 Białkomocz

Częstość występowania białkomoczu raportowano zarówno w badaniu DEFINE jak i CONFIRM. W obu badaniach ryzyko wystąpienia zdarzenia nie różniło się istotnie pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a grupą placebo. Metaanaliza obu badań nie była znamienna statystycznie (Tab. 33, Ryc. 24).

Tab. 33. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: białkomocz.

Badanie	fumaran dimetylu			placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
DEFINE	38	410	9	34	408	8	0,712	1,14 (0,81; 1,59)	-
CONFIRM	29	359	8	25	363	7	0,574	p=0,45	

Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: białkomocz.



3.2.5.3.9 Inne zdarzenia niepożądane

Tabela poniżej przedstawia częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych w pojedynczych badaniach. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się z większym ryzykiem:

- bólu brzucha (RR=2,08; 95%CI: 1,28; 3,39),
- leukopenii (RR=11,80; 95%CI: 3,66; 38,01),
- limfopenii (RR=5,54; 95%CI: 1,64; 18,74),
- świądu (RR=2,20; 95%CI: 1,30; 3,72),
- wymiotów (RR=1,66; 95%CI: 1,02; 2,70),
- podwyższonej aktywności aminotransferaz (RR=1,99; 95%CI: 1,01; 3,93).

Pod względem pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a placebo.

Tab.34. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: inne zdarzenia niepożądane raportowane w pojedynczych badaniach.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	fumaran dimetylu			placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p	p
Ból brzucha	DEFINE	46	410	11	22	408	5	0,003	2,08 (1,28; 3,39) p=0,003	0,058 (0,02; 0,10) p=0,002
Ból głowy	CONFIRM	52	359	14	49	363	13	0,748	1,07 (0,75; 1,54) p=0,703	-
Ból pleców	CONFIRM	35	359	10	33	363	9	0,800	1,07 (0,68; 1,69) p=0,762	-
Depresja	CONFIRM	24	359	7	35	363	10	0,174	0,69 (0,42; 1,14) p=0,150	-
Leukopenia	CONFIRM	35	359	10	3	363	1	<0,001	11,80 (3,66; 38,01) p<0,001	0,089 (0,06; 0,12) p<0,001
Limfopenia	CONFIRM	17	359	5	3	351	1	0,002	5,54 (1,64; 18,74) p=0,006	0,039 (0,01; 0,06) p=0,002
Świąd	DEFINE	42	410	10	19	408	5	0,003	2,20 (1,30; 3,72) p=0,003	0,056 (0,02; 0,09) p=0,002
Wymioty	DEFINE	40	410	10	24	408	6	0,050	1,66 (1,02; 2,70) p=0,042	0,039 (0,00; 0,08) p=0,039
Zakażenia	DEFINE	266	410	65	261	408	64	0,786	1,01 (0,92; 1,12) p=0,786	-

Zdarzenie niepożądane	Badanie	fumaran dimetylu			placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Zakażenie dróg moczowych	CONFIRM	52	359	14	42	363	12	0,269	1,25 (0,86; 1,83) p=0,246	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	CONFIRM	36	359	10	34	363	9	0,802	1,07 (0,69; 1,67) p=0,764	-
Zapalenie nosa i gardła	CONFIRM	62	359	17	58	363	16	0,641	1,08 (0,78; 1,50) p=0,641	-
Zgon	DEFINE	1	410	0,2	0	408	0	1,000	2,99 (0,12; 73,07) p=0,503	-
Zmęczenie	CONFIRM	37	359	10	33	363	9	0,616	1,13 (0,73; 1,77) p=0,581	-
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	DEFINE	24	410	6	12	408	3	0,059	1,99 (1,01; 3,93) p=0,047	0,029 (0,00; 0,06) p=0,042

3.2.6 Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego oceniono w jednym badaniu III fazy – badaniu CONFIRM.

3.2.6.1 Skuteczność

3.2.6.1.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

W Tab. 35 zestawiono dane dotyczące rocznej częstości rzutów z badania CONFIRM. Wykazano, że roczna częstość rzutów była istotnie mniejsza w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z grupą octanu glatirameru w trakcie 2-letniej terapii ($ARR_{ratio}=0,28$; 95%CI: 0,07; 0,45).

Tab. 35. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Badanie	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p	ARR _{ratio} (95%CI) p
	ARR	95%CI	N	ARR	95%CI	N		
CONFIRM	0,22	0,18; 0,28	359	0,29	0,23; 0,35	350	0,100	0,28* (0,07; 0,45) p<0,05

* na podstawie publikacji źródłowej Fox 2012³⁴

3.2.6.1.2 Rzut choroby

W Tab. 36 zestawiono częstość występowania rzutu choroby podczas badania CONFIRM. Ryzyko wystąpienia rzutu stwardnienia rozsianego w ciągu 2-letniej terapii nie różniło się istotnie pomiędzy grupą fumaranu dimetylu w porównaniu z grupą octanu glatirameru.

Tab. 36. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Badanie	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
CONFIRM	104	359	29	112	350	32	0,381	0,91 (0,72; 1,13) p=0,381	-

3.2.6.1.3 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące

W Tab. 37 zestawiono częstość występowania postępu niepełnosprawności, trwającego co najmniej 3 miesiące podczas badania CONFIRM. Ryzyko wystąpienia analizowanego punktu końcowego w trakcie 2-letniej terapii nie różniło się istotnie pomiędzy fumaranem dimetylu a grupą octanu glatirameru.

Tab. 37. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
CONFIRM	46	359	13	56	350	16	0,240	0,80 (0,56; 1,15) p=0,228	-

3.2.6.1.4 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy

W Tab. 38 zestawiono częstość występowania postępu niepełnosprawności, trwającego co najmniej 6 miesięcy podczas badania CONFIRM. Ryzyko wystąpienia analizowanego punktu końcowego w trakcie 2-letniej terapii nie różniło się istotnie pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a grupą octanu glatirameru.

Tab. 38. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
CONFIRM	28	359	8	38	350	11	0,196	0,72 (0,45; 1,14) p=0,1636	-

3.2.6.1.5 Brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI

W Tab. 39 zestawiono częstość występowania braku nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian w obrazowaniu MRI podczas badania CONFIRM. Prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanego punktu końcowego w trakcie 2-letniej terapii nie różniło się istotnie pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a grupą octanu glatirameru.

Tab. 39. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.

Badanie	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
CONFIRM	37	140	27	36	153	24	0,591	1,12 (0,75; 1,67) p=0,567	-

3.2.6.1.6 Brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI

W Tab. 40 zestawiono częstość występowania braku nowych T1-zależnych zmian w obrazowaniu MRI podczas badania CONFIRM. Prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanego punktu końcowego w trakcie 2-letniej terapii nie różniło się istotnie pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a grupą octanu glatirameru.

Tab. 40 Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.

Badanie	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
CONFIRM	54	140	39	52	154	34	0,398	1,14 (0,84; 1,55) p=0,392	-

3.2.6.1.7 Liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI

W Tab. 41 zestawiono średnią liczbę nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI raportowanych podczas badania CONFIRM. Średnia liczba analizowanych zmian widocznych w obrazie MRI w ciągu 2-letniej terapii była istotnie mniejsza w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z grupą octanu glatirameru: MD=-2,90 (95%CI: -5,27; -0,53;).

Tab. 41 Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.

Badanie	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p	MD (95%CI)
	śr.	95CI/SD	N	śr.	95CI/SD	N		p
CONFIRM	5,1	3,9; 6,6 8,15	140	8,0	6,3; 10,2 12,31	153	bd	-2,90 (-5,27; -0,53) p=0,02

3.2.6.1.8 Liczba nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI

W Tab. 42 zestawiono średnią liczbę nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI raportowanych podczas badania CONFIRM. Średnia liczba analizowanych zmian w ciągu 2-letniej terapii nie różniła się istotnie statystycznie w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z grupą octanu glatirameru.

Tab. 42. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: liczba nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.

Badanie	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p	MD (95%CI) p
	śr.	95CI/SD	N	śr.	95CI/SD	N		
CONFIRM	3,0	2,3; 4,0 5,13	140	4,1	3,2; 5,3 6,65	154	bd	-1,10 (-2,45; 0,25) p=0,11

3.2.6.1.9 Liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem

W Tab. 43 zestawiono średnią liczbę zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI raportowanych podczas badania CONFIRM. Średnia liczba analizowanych zmian w ciągu 2-letniej terapii nie różniła się istotnie statystycznie w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z grupą octanu glatirameru.

Tab. 43. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: liczba nowych zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem.

Badanie	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p	MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
CONFIRM	0,5	1,7	147	0,7	1,8	161	bd	-0,20 (-0,59; 0,19) p=0,32

3.2.6.2 Jakość życia

3.2.6.2.1 Kwestionariusz SF-36

Stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru wiązało się z istotnie większą poprawą w domenie dotyczącej wymiaru fizycznego jakości życia (PCS) i brakiem istotnej różnicy w domenie dotyczącej wymiaru mentalnego (MCS) (Tab. 44, Ryc. 9 rozdz. 3.2.5.2.1).

Podczas stosowania fumaranu dimetylu stwierdzono poprawę we wszystkich podskalach kwestionariusza SF-36 z wyjątkiem podskali dotyczącej ograniczenia aktywności z powodu problemów emocjonalnych, dla której wystąpiło pogorszenie. Średnia zmiana względem stanu początkowego była większa w grupie stosujących fumaran dimetylu. W podskalach dotyczących dolegliwości bólowych, ogólnej oceny stanu zdrowia oraz ograniczenia aktywności z powodu problemów emocjonalnych wystąpiła mniejsza średnia zmiana w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z grupą octanu glatirameru (Tab. 45). W publikacji źródłowej nie testowano różnicy pomiędzy grupami.

Prawdopodobieństwo wystąpienia istotnie klinicznej poprawy i pogorszenia zarówno w domenie dotyczącej wymiaru fizycznego jakości życia (PCS) oraz wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) nie różniło się istotnie między grupami (Tab. 46).

Tab. 44. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru: średnia zmiana domeny dotyczącej wymiaru fizycznego (PCS) i wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36.

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p*	Różnica
			N	śr. zmiana	SD	N	śr. zmiana	SD		
CONFIRM	SF-36 PCS	2 lata	341	0,5**	bd	330	-0,1**	bd	0,0259	0,5
	SF-36 MCS		341	0,5**	bd	330	0,2**	bd	ns	0,3
* na podstawie publikacji źródłowej										
** wartości odczytane z wykresu										

Tab. 45. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru: poszczególne podskale domeny dotyczącej wymiaru fizycznego (PCS) i wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36.

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p*	Różnica
			N	śr. zmiana	SD	N	śr. zmiana	SD		
Podskale domeny wymiaru fizycznego jakości życia (PCS) kwestionariusza SF-36										
CONFIRM	Dolegliwości bólowe	2 lata	341	0,2	bd	330	2,3	bd	bd	-2,1
	Ogólna ocena stanu zdrowia	2 lata	341	1,7	bd	330	1,9	bd	bd	-0,2
	Sprawność fizyczna	2 lata	341	0,8	bd	330	0,3	bd	bd	0,5
	Ograniczenie aktywności z powodu zdrowia fizycznego	2 lata	341	3,2	bd	330	0,3	bd	bd	2,9
Podskale domeny dotyczącej wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36										
CONFIRM	Zdrowie psychiczne	2 lata	341	1,7	bd	330	0,3	bd	bd	1,4

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p*	Różnica
			N	śr. zmiana	SD	N	śr. zmiana	SD		
	Ograniczenie aktywności z powodu problemów emocjonalnych	2 lata	341	-1,0	bd	330	1,4	bd	bd	-2,4
	Funkcjonowanie społeczne	2 lata	341	0,6	bd	330	-0,1	bd	bd	0,7
	Witalność	2 lata	341	2,0	bd	330	1,1	bd	bd	0,9
* na podstawie publikacji źródłowej										

Tab. 46. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru: odsetek pacjentów, u których wystąpiła istotna kliniczna zmiana (≥ 5 pkt.) w domenie dotyczącej wymiaru fizycznego (PCS) i wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36.

Badanie	Zmiana względem stanu początkowego	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Domena dotycząca wymiaru fizycznego jakości życia (PCS)										
CONFIRM	poprawa	75	341	22,0	73	330	22,1	0,968	0,99 (0,75; 1,32) p=0,968	-
CONFIRM	stabilizacja	200	341	58,7	191	330	57,9	0,839	1,01 (0,89; 1,15) p=0,839	-
CONFIRM	pogorszenie	66	341	19,4	66	330	20,0	0,834	0,97 (0,71; 1,31) p=0,834	-
Domena dotycząca wymiaru mentalnego jakości życia (MCS)										
CONFIRM	poprawa	94	341	27,6	94	330	28,5	0,791	0,97 (0,76; 1,23) p=0,791	-
CONFIRM	stabilizacja	152	341	44,6	151	330	45,8	0,758	0,97 (0,82; 1,15) p=0,758	-
CONFIRM	pogorszenie	95	341	27,9	85	330	25,8	0,539	1,08 (0,84; 1,39) p=0,539	-

3.2.6.2.2 Kwestionariusz EQ-5D

Podczas badania CONFIRM odnotowano spadek oceny aktualnego stanu zdrowia ocenianego za pomocą skali EQ-VAS zarówno w grupie fumaranu dimetylu dwa razy dziennie jak i placebo, jednak różnica między grupami nie różniła się istotnie statystycznie. Ogólna ocena stanu zdrowia mierzona za pomocą EQ-Index pozostawała stała zarówno w grupie fumaranu dimetylu jak i octanu glatirameru.³⁵

3.2.6.2.3 Wizualna skala analogowa (VAS)

Średnia zmiana liczby punktów ocenianej za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) była istotnie statystycznie lepsza w grupie pacjentów stosujących fumaran dimetylu i

octan glatirameru dwa razy dziennie w porównaniu z grupą placebo. W publikacji Kita 2014 nie przeprowadzono porównania średniej zmiany w skali VAS pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a grupą octanu glatirameru.³⁵

3.2.6.3 Bezpieczeństwo

W tabeli poniżej zestawiono częstość zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie badania CONFIRM. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych łącznie, bez względu na rodzaj i stopień nasilenia (RR=1,09; 95%CI: 1,04; 1,14),
- biegunki (RR=3,14; 95%CI: 1,76; 5,62),
- bólu nadbrzusza (RR=8,80; 95%CI: 3,17; 24,46),
- nudności (RR=2,61; 95%CI: 1,47; 4,63),
- zaczerwienia skóry (RR=17,92; 95%CI: 7,99; 40,23).

Tab.47. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu CONFIRM.

Zdarzenie niepożądane	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	44	359	12	35	351	10	0,342	1,23 (0,81; 1,87) p=0,334	
Zdarzenia niepożądane łącznie	338	359	94	304	351	87	0,001	1,09 (1,04; 1,14) p=0,001	0,075 (0,03; 0,12) p=0,001
Ciężkie zdarzenia niepożądane	61	359	17	60	351	17	0,971	0,99 (0,72; 1,38) p=0,971	
Białkomocz	29	359	8	30	351	9	0,892	0,95 (0,58; 1,54) p=0,821	
Biegunka	45	359	13	14	351	4	<0,001	3,14 (1,76; 5,62) p<0,001	0,085 (0,05; 0,13) p<0,001
Ból głowy	52	359	14	46	351	13	0,664	1,11 (0,76; 1,60) p=0,594	
Ból pleców	35	359	10	32	351	9	0,798	1,07 (0,68; 1,69) p=0,773	
Ból w nadbrzuszu	36	359	10	4	351	1	<0,001	8,80 (3,17; 24,46) p<0,0001	0,089 (0,06; 0,12) p<0,001
Depresja	24	359	7	30	351	9	0,396	0,78 (0,47; 1,31) p=0,351	
Nudności	40	359	11	15	351	4	0,001	2,61 (1,47; 4,63) p=0,001	0,069 (0,03; 0,11) p=0,001

Zdarzenie niepożądane	fumaran dimetylu			octan glatirameru			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Zaczerwienienie skóry	110	359	31	6	351	2	<0,001	17,92 (7,99; 40,23) p<0,001	0,289 (0,24; 0,34) p<0,001
Zakażenie dróg moczowych	52	359	14	46	351	13	0,664	1,11 (0,76; 1,60) p=0,594	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	36	359	10	27	351	8	0,293	1,30 (0,81; 2,10) p=0,276	
Zapalenie nosa i gardła	62	359	17	51	351	15	0,318	1,19 (0,85; 1,67) p=0,319	
Zmęczenie	37	359	10	30	351	9	0,443	1,21 (0,76; 1,91) p=0,424	

3.2.7 Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru (porównanie pośrednie przez placebo)

Włączenie do przeglądu systematycznego trzech badań dotyczących octanu glatirameru (Bornstein 1987, European/Canadian GA i COPOLYMER), umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu przez wspólny komparator – placebo. Dane dotyczące skuteczności w niniejszym przeglądzie pochodzą z głównych faz poszczególnych badań i dotyczą 2-letniego okresu obserwacji.

Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa octanu glatirameru z placebo przedstawiono w aneksie 7.12.1.

3.2.7.1 Skuteczność

3.2.7.1.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

Nie przeprowadzono porównania pośredniego pomiędzy lekami ze względu na dużą heterogeniczność badań octanu glatirameru vs placebo ($I^2=87\%$, Tab. 48). Po wykluczeniu badania Bornstein 1987, powodującego dużą heterogeniczność, porównanie pośrednie wykazało przewagę fumaranu dimetylu pod względem rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego w trakcie 2 letniej terapii ($ARR_{ratio}=0,60$; 95%CI: 0,47; 0,77; Tab. 49).

Tab. 48. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru przez placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów (wszystkie badania).

Porównanie bezpośrednie <i>ARR_{ratio} (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	octan glatirameru vs placebo	fumaran dimetylu vs octan glatirameru
0,45 (0,39; 0,53) Liczba badań: 2 N=1540	0,54 (0,32; 0,92) Liczba badań: 3 N=540 $I^2=87\%$	-

Tab. 49. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru przez placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów (bez badania Bornstein 1987).

Porównanie bezpośrednie <i>ARR_{ratio} (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	octan glatirameru vs placebo	fumaran dimetylu vs octan glatirameru
0,45 (0,39; 0,53)	0,75 (0,63; 0,90)	
Liczba badań: 2	Liczba badań: 2	0,60 (0,47; 0,77)
N=1540	N=490	

3.2.7.1.2 Rzut choroby

W Tab. 50 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z octanem glatirameru dotyczące ryzyka rzutu choroby w ciągu 2 lat terapii. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego.

Tab. 50. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru przez placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	octan glatirameru vs placebo	fumaran dimetylu vs octan glatirameru
0,64 (0,53; 0,78)	0,84 (0,63; 1,12)	
Liczba badań: 2	Liczba badań: 2	0,76 (0,54; 1,08)
N=1540	N=301	

3.2.7.1.3 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące

W Tab. 51 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z octanem glatirameru dotyczące ryzyka wystąpienia postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 mies. W trakcie 2 lat terapii. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnej różnicy pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego.

Tab. 51. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru przez placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.

Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	octan glatirameru vs placebo	fumaran dimetylu vs octan glatirameru
0,65 (0,51; 0,84)	0,66 (0,45; 0,99)	0,98 (0,61; 1,59)
Liczba badań: 2 N=1540	Liczba badań: 2 N=301	

3.2.7.2 Bezpieczeństwo

W Tab. 52 zestawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia świądu (RR=0,23; 95%CI: 0,08; 0,64). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych wymienionych w Tab. 52.

Tab. 52. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z octanem glatirameru przez placebo: zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
	fumaran dimetylu vs placebo	octan glatirameru vs placebo	fumaran dimetylu vs octan glatirameru
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	1,17 (0,91; 1,52) Liczba badań: 2 N=1540	1,51 (0,26; 8,89) Liczba badań: 1 N=239	0,77 (0,13; 4,65)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0,82 (0,67; 1,01) Liczba badań: 2 N=1540	1,68 (0,63; 4,48) Liczba badań: 1 N=239	0,49 (0,18; 1,33)
Ból głowy	1,07 (0,75; 1,54) Liczba badań: 1 N=722	0,82 (0,38; 1,76) Liczba badań: 1 N=48	1,3 (0,56; 3,04)
Nudności	1,39 (1,03; 1,87) Liczba badań: 2 N=1540	1,38 (0,45; 4,28) Liczba badań: 1 N=48	1,01 (0,31; 3,25)

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie Ryzyko względne (95% przedział ufności)		Porównanie pośrednie
	fumaran dimetylu vs placebo	octan glatirameru vs placebo	fumaran dimetylu vs oc- tan glatirameru
Świąd	2,20 (1,30; 3,72) Liczba badań: 1 N=818	9,68 (3,98; 23,50) Liczba badań: 1 N=251	0,23 (0,08; 0,64)
Zaczerwienienie skóry (ang. <i>Flushing</i>)	5,54 (2,50; 12,31) Liczba badań: 2 N=1540	6,55 (1,51; 28,44) Liczba badań: 1 N=251	0,85 (0,16; 4,5)

3.2.8 Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg (porównanie pośrednie przez placebo)

Włączenie do przeglądu systematycznego dwóch badań dotyczących porównania interferonu beta-1a w dawce 30 µg raz na tydzień (Kappos 2011, MSCRG), umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa z fumaranem dimetylu przez wspólny komparator – placebo. Dane dotyczące skuteczności w niniejszym przeglądzie pochodzą z głównych faz poszczególnych badań i dotyczą 2-letniego okresu obserwacji.

Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1a 30 µg z placebo przedstawiono w 7.12.2.

3.2.8.1 Skuteczność

3.2.8.1.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

W Tab. 53 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg raz w tyg. Dotyczące wskaźnika rocznej częstości rzutu stwardnienia rozsianego w trakcie 2 letniej terapii. Porównanie pośrednie wykazało przewagę fumaranu dimetylu pod względem mniejszej rocznej częstości wystąpienia rzutu choroby ($ARR_{ratio}=0,57$; 95%CI: 0,47; 0,69).

Tab. 53. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg przez placebo: wskaźnik rocznej częstość rzutów.

Porównanie bezpośrednie <i>ARR_{ratio} (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1a 30 µg vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 30 µg
0,45 (0,39; 0,53)	0,79 (0,69; 0,90)	0,57 (0,47; 0,69)
Liczba badań: 2	Liczba badań: 2	
N=1540	N=1198	

3.2.8.1.2 Rzut choroby

W Tab. 54 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg dotyczące ryzyka wystąpienia rzutu choroby w trakcie 2-letniej terapii. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego.

Tab. 54. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg przez placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1a 30 µg vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 30 µg
0,64 (0,53; 0,78)	0,79 (0,68; 0,92)	0,81 (0,63; 1,05)
Liczba badań: 2	Liczba badań: 2	
N=1540	N=1198	

3.2.8.1.3 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące

W Tab. 55 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg dotyczące ryzyka wystąpienia potwierdzonego postępu niepełnosprawności trwającej co najmniej 3 mies. w trakcie 2-letniej terapii. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego.

Tab. 55. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg przez placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.

Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1a 30 µg vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 30 µg
0,65 (0,52; 0,81)	0,79 (0,55; 1,13)	
Liczba badań: 2 N=1540	Liczba badań: 1 N=897	0,82 (0,53; 1,26)

3.2.8.1.4 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy

W Tab. 56 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg dotyczące ryzyka wystąpienia potwierdzonego postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 6 mies. w trakcie 2 lat terapii. Porównanie pośrednie wykazało brak istotnych różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego.

Tab. 56. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg przez placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.

Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1a 30 µg vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 30 µg
0,60 (0,39; 0,94)	0,69 (0,52; 0,92)	
Liczba badań: 1 N=722	Liczba badań: 2 N=1198	0,87 (0,51; 1,48)

3.2.8.2 Bezpieczeństwo

W Tab. 57 przedstawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg. Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie (RR=0,87; 95%CI: 0,80; 0,94). Ponadto nie wykazano istotnych różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Tab. 57. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg przez placebo: zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 30 µg
	Ryzyko względne (95% przedział ufności)		
	fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1a 30 µg vs placebo	
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	1,17 (0,91; 1,52) Liczba badań: 2 N=1540	1,59 (0,94; 2,70) Liczba badań: 3 N=1306	0,73 (0,41; 1,32)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0,82 (0,67; 1,01) Liczba badań: 2 N=1540	0,63 (0,42; 0,94) Liczba badań: 2 N=999	1,3 (0,83; 2,04)
Zdarzenia niepożądane łącznie	1,02 (1,00; 1,05) Liczba badań: 2 N=1540	1,17 (1,09; 1,26) Liczba badań: 1 N=891	0,87 (0,80; 0,94)
Biegunka	1,31 (0,91; 1,87) Liczba badań: 2 N=1540	1,51 (0,83; 2,75) Liczba badań: 1 N=301	0,87 (0,43; 1,74)
Ból głowy	1,07 (0,75; 1,54) Liczba badań: 1 N=722	1,17 (0,98; 1,40) Liczba badań: 1 N=301	0,91 (0,61; 1,37)
Nudności	1,39 (1,03; 1,87) Liczba badań: 2 N=1540	1,39 (0,94; 2,03) Liczba badań: 1 N=301	1,00 (0,62; 1,62)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	1,99 (1,01; 3,93) Liczba badań: 1 N=818	1,52 (1,21; 1,91) Liczba badań: 1 N=891	1,31 (0,63; 2,71)
Zgon	2,99 (0,12; 73,07) Liczba badań: 1 N=818	3,02 (0,12; 73,94) Liczba badań: 1 N=891	0,99 (0,01; 93,43)

3.2.9 Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg (porównanie pośrednie przez octan glatiramery)

Włączenie do przeglądu systematyczne jednego badania dotyczącego porównania interferonu beta-1a w dawce 30 µg raz w tyg. z octanem glatiramery (Calabrese 2012), umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności z fumaranem dimetylu przez wspólny komparator. Dostępne dane w publikacjach źródłowych umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie wyłączenie jednego punktu koń-

cowego dotyczącego skuteczności punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. Dane dotyczące skuteczności w niniejszym przeglądzie pochodzą z głównych faz poszczególnych badań i dotyczą 2-letniego okresu obserwacji.

Bezpośrednie porównanie skuteczności interferonu beta-1a 30 µg z octanem glatirameru przedstawiono w aneksie 7.12.3.

3.2.9.1 Skuteczność

3.2.9.1.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

W Tab. 58 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg dotyczące wskaźnika rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg wiązało się z istotnie mniejszą roczną częstością wystąpienia rzutu choroby w trakcie 2-letniej terapii ($ARR_{ratio}=0,28$; 95%CI: 0,15; 0,53).

Tab. 58. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg przez octan glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Porównanie bezpośrednie <i>ARR_{ratio} (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs octan glatirameru	interferon beta-1a 30 µg vs octan glatirameru	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 30 µg
0,28 (0,07; 0,45)	0,99 (0,66; 1,49)	0,28 (0,15; 0,53)
Liczba badań: 1	Liczba badań: 1	
N=709	N=110	

3.2.9.2 Bezpieczeństwo

W Tab. 59 zestawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg. Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia biegunki ($RR=2,89$; 95%CI: 1,27; 6,57). Ponadto nie wykazano istotnych różnic pomiędzy lekami w zakresie analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Tab. 59. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 µg przez octan glatiramery: zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
	fumaran dimetylu vs octan glatiramery	interferon beta-1a 30 µg vs octan glatiramery	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 30 µg
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	1,23 (0,81; 1,87) Liczba badań: 1 N=710	0,69 (0,20; 2,42) Liczba badań: 1 N=509	1,79 (0,48; 6,64)
Zdarzenia niepożądane łącznie	1,09 (1,04; 1,14) Liczba badań: 1 N=710	1,13 (0,96; 1,34) Liczba badań: 1 N=509	0,96 (0,81; 1,15)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0,99 (0,72; 1,38) Liczba badań: 1 N=710	1,31 (0,84; 2,05) Liczba badań: 1 N=509	0,76 (0,44; 1,31)
Biegunka	3,14 (1,76; 5,62) Liczba badań: 1 N=710	1,09 (0,60; 1,96) Liczba badań: 1 N=509	2,89 (1,27; 6,57)
Ból głowy	1,11 (0,76; 1,60) Liczba badań: 1 N=710	0,88 (0,60; 1,29) Liczba badań: 1 N=509	1,26 (0,74; 2,14)
Ból pleców	1,07 (0,68; 1,69) Liczba badań: 1 N=710	1,17 (0,75; 1,82) Liczba badań: 1 N=509	0,91 (0,49; 1,71)
Depresja	0,78 (0,47; 1,31) Liczba badań: 1 N=710	0,96 (0,65; 1,43) Liczba badań: 1 N=509	0,81 (0,42; 1,55)
Nudności	2,61 (1,47; 4,63) Liczba badań: 1 N=710	1,96 (0,89; 4,31) Liczba badań: 1 N=509	1,34 (0,5; 3,56)

Zdarzenia niepożądane	Porównanie bezpośrednie Ryzyko względne (95% przedział ufności)		Porównanie pośrednie fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 30 µg
	fumaran dimetylu vs octan glati- rameru	interferon beta-1a 30 µg vs octan glatirameru	
Zakażenie dróg moczowych (UTI)	1,11 (0,76; 1,60) Liczba badań: 1 N=710	1,04 (0,68; 1,58) Liczba badań: 1 N=509	1,07 (0,61; 1,89)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1,30 (0,81; 2,10) Liczba badań: 1 N=710	1,08 (0,76; 1,52) Liczba badań: 1 N=509	1,21 (0,67; 2,18)
Zmęczenie	1,21 (0,76; 1,91) Liczba badań: 1 N=710	0,99 (0,66; 1,47) Liczba badań: 1 N=509	1,22 (0,67; 2,24)

3.2.10 Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 22 µg (porównanie pośrednie przez placebo)

Włączenie do przeglądu systematyczne jednego badania dotyczącego porównania interferonem beta-1a w dawce 22 µg trzy razy w tyg. (PRISMS), umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa z fumaranem dimetylu przez wspólny komparator – placebo. Dane dotyczące skuteczności w niniejszym przeglądzie pochodzą z głównych faz poszczególnych badań i dotyczą 2-letniego okresu obserwacji.

Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1a 22 µg z placebo przedstawiono w aneksie 7.12.3.2.

3.2.10.1 Skuteczność

3.2.10.1.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

W Tab. 60 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 22 µg dotyczące rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 22 µg, wiązało się z istotnie mniejszą roczną częstością wystąpienia rzutu w trakcie 2 letniej terapii (ARR_{ratio}=0,63; 95%CI: 0,51; 0,79).

Tab. 60. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 22 µg przez placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Porównanie bezpośrednie <i>ARR_{ratio} (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1a 22 µg vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 22 µg
0,45 (0,39; 0,53)	0,71 (0,62; 0,82)	0,63 (0,51; 0,79)
Liczba badań: 2	Liczba badań: 1	
N=1540	N=376	

3.2.10.1.2 Rzut choroby

W Tab. 61 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 22 µg trzy razy w tyg. Dotyczące ryzyka rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii. Wykazano przewagę fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 22 µg pod względem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego (RR=0,74; 95%CI 0,6; 0,92).

Tab. 61. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 22 µg przez placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1a 22 µg vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 22 µg
0,64 (0,53; 0,78)	0,86 (0,78; 0,96)	0,74 (0,60; 0,92)
Liczba badań: 2	Liczba badań: 1	
N=1540	N=376	

3.2.10.2 Bezpieczeństwo

W Tab. 62 zestawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 22 µg. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Tab. 62. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 22 µg przez placebo: zdarzenie niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
	fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1a 22 µg vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 22 µg

Zdarzenia niepożądane	Porównanie bezpośrednie Ryzyko względne (95% przedział ufności)		Porównanie pośrednie
	fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1a 22 µg vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 22 µg
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	1,17 (0,91; 1,52) Liczba badań: 2 N=1540	2,97 (0,61; 14,52) Liczba badań: 1 N=376	0,39 (0,08; 1,97)
Ból głowy	1,07 (0,75; 1,54) Liczba badań: 1 N=722	1,07 (0,86; 1,34) Liczba badań: 1 N=376	1,00 (0,65; 1,53)
Depresja	0,69 (0,42; 1,14) Liczba badań: 1 N=722	0,74 (0,52; 1,07) Liczba badań: 1 N=376	0,93 (0,5; 1,74)
Leukopenia	11,80 (3,66; 38,01) Liczba badań: 1 N=722	3,46 (0,73; 16,45) Liczba badań: 1 N=376	3,41 (0,49; 23,95)
Limfopenia	5,54 (1,64; 18,74) Liczba badań: 1 N=722	1,32 (0,47; 3,73) Liczba badań: 1 N=376	4,20 (0,85; 20,82)
Zmęczenie	1,13 (0,73; 1,77) Liczba badań: 1 N=722	0,95 (0,59; 1,55) Liczba badań: 1 N=376	1,19 (0,61; 2,31)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	1,99 (1,01; 3,93) Liczba badań: 1 N=818	4,45 (0,97; 20,33) Liczba badań: 1 N=376	0,45 (0,08; 2,36)

3.2.11 Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg (porównanie pośrednie przez placebo)

Włączenie do przeglądu systematyczne dwóch badań dotyczących porównania interferonu beta-1a w dawce 44 µg trzy razy w tyg. (IMPROVE i PRISMS), umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa z fumaranem dimetylu przez wspólny komparator – placebo. Dane dotyczące skuteczności w niniejszym przeglądzie pochodzą z głównych faz poszczególnych badań i dotyczą 2-letniego okresu obserwacji.

Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1a 22 µg z placebo przedstawiono w aneksie 7.12.5.

3.2.11.1 Skuteczność

3.2.11.1.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

W Tab. 63 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg dotyczące rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego w trakcie 2 lat terapii. Nie wykazało istotnej statystycznie różnicy pomiędzy lekami pod względem rocznej częstości wystąpienia rzutu choroby.

Tab. 63. Porównanie pośrednie fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Porównanie bezpośrednie <i>ARR_{ratio} (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1a 44 µg vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
0,45 (0,39; 0,53)	0,60 (0,42; 0,87)	0,75 (0,50; 1,13)
Liczba badań: 2	Liczba badań: 2	
N=1540	N=551	

3.2.11.1.2 Rzut choroby

W Tab. 64 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg dotyczące ryzyka wystąpienia rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg wiązało się z tendencją zmniejszania ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego (RR=0,79; 95%CI: 0,62; 1,00).

Tab. 64. Porównanie pośrednie fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1a 44 µg vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
0,64 (0,53; 0,78) Liczba badań: 2 N=1540	0,81 (0,72; 0,91) Liczba badań: 1 N=371	0,79 (0,62; 1,00)

3.2.11.2 Bezpieczeństwo

W Tab. 65 przedstawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg. Wykazano przewagę fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorem pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie (RR=0,43; 95%CI: 0,29; 0,64). Pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy lekami.

Tab. 65. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez placebo: zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
	fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1a 44 µg vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	1,17 (0,91; 1,52) Liczba badań: 2 N=1540	4,57 (1,00; 20,88) Liczba badań: 1 N=371	0,26 (0,05; 1,20)
Zdarzenia niepożądane łącznie	1,02 (1,00; 1,04) Liczba badań: 2 N=1540	2,39 (1,60; 3,57) Liczba badań: 1 N=180	0,43 (0,29; 0,64)
Ból głowy	1,07 (0,75; 1,54) Liczba badań: 1 N=722	1,28 (0,73; 2,27) Liczba badań: 2 N=551	0,84 (0,42; 1,65)
Depresja	0,69 (0,42; 1,14) Liczba badań: 1 N=722	0,86 (0,61; 1,22) Liczba badań: 1 N=371	0,80 (0,44; 1,48)
Leukopenia	11,80 (3,66; 38,01) Liczba badań: 1 N=722	7,11 (1,64; 30,87) Liczba badań: 1 N=371	1,66 (0,25; 10,85)

Zdarzenia niepożądane	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie
	Ryzyko względne (95% przedział ufności)		
	fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1a 44 µg vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
Limfopenia	5,54 (1,64; 18,74) Liczba badań: 1 N=722	4,23 (1,78; 10,08) Liczba badań: 1 N=371	1,31 (0,29; 5,85)
Zmęczenie	1,13 (0,73; 1,77) Liczba badań: 1 N=722	1,23 (0,78; 1,95) Liczba badań: 1 N=371	0,92 (0,48; 1,75)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	1,99 (1,01; 3,93) Liczba badań: 1 N=818	5,59 (1,26; 24,87) Liczba badań: 1 N=371	0,36 (0,07; 1,84)

3.2.12 Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg (porównanie pośrednie przez octan glatirameru)

Włączenie do przeglądu systematyczne dwóch badań dotyczących porównania interferonu beta-1a w dawce 44 µg trzy razy w tyg. (Calabrese 2012 i REGARD), umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa z fumaranem dimetylu przez wspólny komparator – octan glatirameru. Dane dotyczące skuteczności w niniejszym przeglądzie pochodzą z głównych faz poszczególnych badań i dotyczą 2-letniego okresu obserwacji.

Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru przedstawiono w aneksie 7.12.6.

3.2.12.1 Skuteczność

3.2.12.1.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

W Tab. 66 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg dotyczące rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego w trakcie 2 lat terapii. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg trzy razy w tyg. wiązało się z istotnie mniejszą roczną częstością wystąpienia rzutu choroby ($ARR_{ratio}=0,29$; 95%CI: 0,17; 0,50).

Tab. 66. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Porównanie bezpośrednie <i>ARR_{ratio} (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs octan glatirameru	interferon beta-1a 44 µg vs octan glatirameru	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
0,28 (0,07; 0,45)	0,96 (0,76; 1,22)	0,29 (0,17; 0,50)
Liczba badań: 1	Liczba badań: 2	
N=709	N=874	

3.2.12.1.2 Rzut choroby

W Tab. 67 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg dotyczące ryzyka wystąpienia rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego.

Tab. 67. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs octan glatirameru	interferon beta-1a 44 µg vs octan glatirameru	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
0,91 (0,72; 1,13)	0,93 (0,77; 1,14)	0,98 (0,73; 1,32)
Liczba badań: 1	Liczba badań: 1	
N=709	N=764	

3.2.12.1.3 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy

W Tab. 68 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg dotyczące ryzyka wystąpienia postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 6 mies. W trakcie 2 lat terapii. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego.

Tab. 68. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.

Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs octan glatirameru	interferon beta-1a 44 µg vs octan glatirameru	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
0,72 (0,45; 1,14)	1,34 (0,87; 2,05)	0,54 (0,29; 1,01)
Liczba badań: 1	Liczba badań: 1	
N=709	N=764	

3.2.12.1.4 Brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI

W Tab. 69 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg dotyczące ryzyka wystąpienia braku nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian w obrazie MRI. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego.

Tab. 69. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru: brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.

Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs octan glatirameru	interferon beta-1a 44 µg vs octan glatirameru	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
1,12 (0,75; 1,67)	1,08 (0,86; 1,36)	1,04 (0,65; 1,67)
Liczba badań: 1	Liczba badań: 1	
N=293	N=460	

3.2.12.1.5 Brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI

W Tab. 70 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg dotyczące ryzyka wystąpienia braku nowych zmian T1-zależnych w obrazie MRI. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego.

Tab. 70. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru: brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.

Porównanie bezpośrednie Ryzyko względne (95% przedział ufności)		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs octan glatirameru	interferon beta-1a 44 µg vs octan glatirameru	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
1,14 (0,84; 1,55) Liczba badań: 1 N=293	1,07 (0,95; 1,19) Liczba badań: 1 N=460	1,06 (0,76; 1,48)

3.2.12.2 Bezpieczeństwo

W Tab. 71 przedstawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg. Stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg wiązało się z:

- mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu głowy (RR=0,53; 95%CI: 0,32; 0,90),
- większym ryzykiem wystąpienia nudności (RR=2,97; 95%CI: 1,37; 6,43) i zakażenia dróg oddechowych (RR=2,36; 95%CI: 1,09; 5,13).

Ryzyko wystąpienia pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie pomiędzy lekami.

Tab. 71. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru: zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie Ryzyko względne (95% przedział ufności)		Porównanie pośrednie
	fumaran dimetylu vs octan glatirameru	interferon beta-1a 44 µg vs octan glatirameru	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	1,23 (0,81; 1,87) Liczba badań: 1 N=710	1,19 (0,66; 2,15) Liczba badań: 1 N=756	1,03 (0,50; 2,13)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0,99 (0,72; 1,38) Liczba badań: 1 N=710	1,06 (0,64; 1,75) Liczba badań: 1 N=756	0,93 (0,51; 1,70)
Ból głowy	1,11 (0,76; 1,60) Liczba badań: 1 N=710	2,08 (1,43; 3,03) Liczba badań: 1 N=756	0,53 (0,32; 0,90)

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
	fumaran dimetylu vs octan glatirameru	interferon beta-1a 44 µg vs octan glatirameru	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
Ból pleców	1,07 (0,68; 1,69) Liczba badań: 1 N=710	0,95 (0,56; 1,61) Liczba badań: 1 N=56	1,13 (0,56; 2,26)
Depresja	0,78 (0,47; 1,31) Liczba badań: 1 N=710	1,34 (0,79; 2,28) Liczba badań: 1 N=756	0,58 (0,28; 1,22)
Nudności	2,61 (1,47; 4,63) Liczba badań: 1 N=710	0,88 (0,52; 1,48) Liczba badań: 1 N=756	2,97 (1,37; 6,43)
Zakażenie dróg moczowych	1,11 (0,76; 1,60) Liczba badań: 1 N=710	0,84 (0,45; 1,57) Liczba badań: 1 N=756	1,32 (0,64; 2,73)
Zakażenie dróg oddechowych	1,30 (0,81; 2,10) Liczba badań: 1 N=710	0,55 (0,30; 1,01) Liczba badań: 1 N=756	2,36 (1,09; 5,13)
Zapalenie nosa i gardła	1,19 (0,85; 1,67) Liczba badań: 1 N=710	0,76 (0,50; 1,16) Liczba badań: 1 N=756	1,57 (0,91; 2,69)

3.2.13 Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1b (porównanie pośrednie przez placebo)

Włączenie do przeglądu systematyczne trzech badań dotyczących porównania interferonu beta-1b (IFNB-MS, Knobler 1993, Wroe 2005), umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa z fumaranem dimetylu przez wspólny komparator – placebo. Dane dotyczące skuteczności w niniejszym przeglądzie pochodzą z głównych faz poszczególnych badań i dotyczą 2-letniego okresu obserwacji.

Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b z placebo przedstawiono w aneksie 7.12.7.

3.2.13.1 Skuteczność

3.2.13.1.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

W Tab. 72 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b trzy razy w tyg. Dotyczące wskaźnika rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego w trakcie 2 lat terapii. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1b wiązało się z istotnie mniejszą roczną częstością wystąpienia rzutu choroby ($ARR_{ratio}=0,69$; 95%CI: 0,54; 0,89).

Tab. 72. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Porównanie bezpośrednie <i>ARR ratio (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1b vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
0,45 (0,39; 0,53) Liczba badań:2 N=1540	0,65 (0,54; 0,79) Liczba badań: 2 N=260	0,69 (0,54; 0,89)

3.2.13.1.2 Rzut choroby

W Tab. 73 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b dotyczące ryzyka wystąpienia rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii. Wykazano przewagę fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1b pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego ($RR=0,77$; 95%CI: 0,60; 0,99).

Tab. 73. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs placebo	interferon beta-1b vs placebo	fumaran dimetylu vs interferon beta-1b
0,64 (0,53; 0,78) Liczba badań:2 N=1540	0,83 (0,71; 0,98) Liczba badań: 1 N=247	0,77 (0,60; 0,99)

3.2.13.2 Bezpieczeństwo

W Tab. 74 przedstawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1b wiązało się z:

- istotnie mniejszym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,18; 95%CI: 0,03; 0,99),
- istotnie większym ryzykiem wystąpienia limfopenii (RR=4,47; 95%CI: 1,31; 15,28).

Pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy lekami.

Tab. 74. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez placebo: zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie fumaranu dimetylu vs interferon beta-1b
	Ryzyko względne (95% przedział ufności)		
	fumaranu dimetylu vs placebo	interferon beta-1b vs placebo	
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	1,17 (0,91; 1,52) Liczba badań: 2 N=1540	6,49 (1,20; 35,10) Liczba badań: 2 N=345	0,18 (0,03; 0,99)
Ból głowy	1,07 (0,75; 1,54) Liczba badań: 1 N=722	1,68 (0,95; 2,96) Liczba badań: 1 N=98	0,64 (0,32; 1,25)
Limfopenia	5,54 (1,64; 18,74) Liczba badań: 1 N=722	1,24 (1,06; 1,46) Liczba badań: 1 N=247	4,47 (1,31; 15,28)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	1,99 (1,01; 3,93) Liczba badań: 1 N=818	2,78 (1,03; 7,48) Liczba badań: 1 N=247	0,72 (0,22; 2,38)

3.2.14 Skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1b (porównanie pośrednie przez octan glatiramery)

Włączenie do przeglądu systematyczne dwóch badań dotyczących porównania interferonu beta-1b (BECOME, BEYOND), umożliwiło przeprowadzenie porównanie pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa z fumaranem dimetylu przez wspólny komparator – octan glatiramery. Dane dotyczące skuteczności w niniejszym przeglądzie pochodzą z głównych faz poszczególnych badań i dotyczą 2-letniego okresu obserwacji.

Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b z octanem glatirameru przedstawiono w aneksie 7.12.8.

3.2.14.1 Skuteczność

3.2.14.1.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

W Tab. 75 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b trzy razy w tyg. Dotyczące wskaźnika rocznej częstości rzutów stwierdzenia rozsiańego w trakcie 2 lat terapii. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1b wiązało się z istotnie mniejszą roczną częstością wystąpienia rzutu choroby ($ARR_{ratio}=0,26$; 95%CI: 0,16; 0,43).

Tab. 75. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez octan glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Porównanie bezpośrednie <i>ARR ratio (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs octan glatirameru	interferon beta-1b vs octan glatirameru	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
0,28 (0,07; 0,45) Liczba badań:1 N=709	1,06 (0,93; 1,22) Liczba badań: 2 N=1420	0,26 (0,16; 0,43)

3.2.14.1.2 Rzut choroby

W Tab. 76 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b dotyczące ryzyka wystąpienia rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego.

Tab. 76. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez octan glatirameru: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs octan glatirameru	interferon beta-1b vs octan glatirameru	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
0,91 (0,72; 1,13) Liczba badań:1 N=709	1,19 (0,77; 1,86) Liczba badań: 2 N=1420	0,76 (0,47; 1,26)

3.2.14.1.3 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące

W Tab. 77 przedstawiono wyniki porównania pośredniego fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b dotyczące ryzyka wystąpienia postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 mies. W trakcie 2 lat terapii. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego.

Tab. 77. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez octan glatirameru: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.

Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
fumaran dimetylu vs octan glatirameru	interferon beta-1b vs octan glatirameru	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
0,80 (0,56; 1,15) Liczba badań: 1 N=709	1,06 (0,84; 1,32) Liczba badań: 1 N=1345	0,76 (0,49; 1,16)

3.2.14.2 Bezpieczeństwo

W Tab. 78 przedstawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1b wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia nudności (RR=3,07; 95%CI: 1,58; 5,97) i zapalenie nosa i gardła (RR=3,07; 95%CI: 1,58; 5,97). Ryzyko wystąpienia pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych nie różniło się pomiędzy lekami.

Tab. 78. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez octan glatirameru: zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane	Porównanie bezpośrednie <i>Ryzyko względne (95% przedział ufności)</i>		Porównanie pośrednie
	fumaran dimetylu vs octan glatirameru	interferon beta-1b vs octan glatirameru	fumaran dimetylu vs interferon beta-1a 44 µg
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	1,23 (0,81; 1,87) Liczba badań: 1 N=710	0,81 (0,34; 1,95) Liczba badań: 1 N=1333	1,52 (0,57; 4,02)

Zdarzenia niepożądane	Porównanie bezpośrednie Ryzyko względne (95% przedział ufności)		Porównanie pośrednie fumaran dimetylu vs in- terferon beta-1a 44 µg
	fumaran dimetylu vs octan glatirameru	interferon beta-1b vs octan glatirameru	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0,99 (0,72; 1,38) Liczba badań: 1 N=710	0,88 (0,65; 1,19) Liczba badań: 1 N=1333	1,13 (0,72; 1,76)
Ból głowy	1,11 (0,76; 1,60) Liczba badań: 1 N=710	1,15 (0,96; 1,38) Liczba badań: 1 N=1333	0,97 (0,64; 1,45)
Ból pleców	1,07 (0,68; 1,69) Liczba badań: 1 N=710	1,01 (0,74; 1,39) Liczba badań: 1 N=1333	1,06 (0,61; 1,85)
Depresja	0,78 (0,47; 1,31) Liczba badań: 1 N=710	1,18 (0,90; 1,55) Liczba badań: 1 N=1333	0,66 (0,37; 1,19)
Nudności	2,61 (1,47; 4,63) Liczba badań: 1 N=710	0,85 (0,61; 1,19) Liczba badań: 1 N=1333	3,07 (1,58; 5,97)
Zakażenie dróg moczowych	1,11 (0,76; 1,60) Liczba badań: 1 N=710	0,97 (0,70; 1,35) Liczba badań: 1 N=1333	1,14 (0,7; 1,87)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1,30 (0,81; 2,10) Liczba badań: 1 N=710	0,82 (0,59; 1,16) Liczba badań: 1 N=1333	1,59 (0,88; 2,87)
Zapalenie nosa i gardła	1,19 (0,85; 1,67) Liczba badań: 1 N=710	0,76 (0,61; 0,94) Liczba badań: 1 N=1333	1,57 (1,05; 2,34)
Zmęczenie	1,21 (0,76; 1,91) Liczba badań: 1 N=710	1,02 (0,82; 1,27) Liczba badań: 1 N=1333	1,19 (0,71; 1,97)

3.2.15 Metaanaliza sieciowa

Poniżej podsumowano wyniki metaanalizy sieciowej (MTC) dotyczącej porównania fumaranu dimetylu w dawce 240 mg BID i komparatorów (placebo, interferonu beta-1b w dawce 250 µg co drugi dzień, interferonu beta-1a w dawkach 22 µg lub 44 µg 3 razy na tydzień, interferonu beta-1a w dawce 30 µg raz na tydzień, octanu glatirameru, natalizumabu, fingolimodu i teryflunomidu w dawce 7 mg/dzień lub 14 mg/dzień).

Tabele podsumowujące wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące skuteczności przedstawiono w Tab. 95 a bezpieczeństwa i tolerancji terapii odpowiednio w Tab. 96. i Tab. 97.

3.2.15.1 Skuteczność

3.2.15.1.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

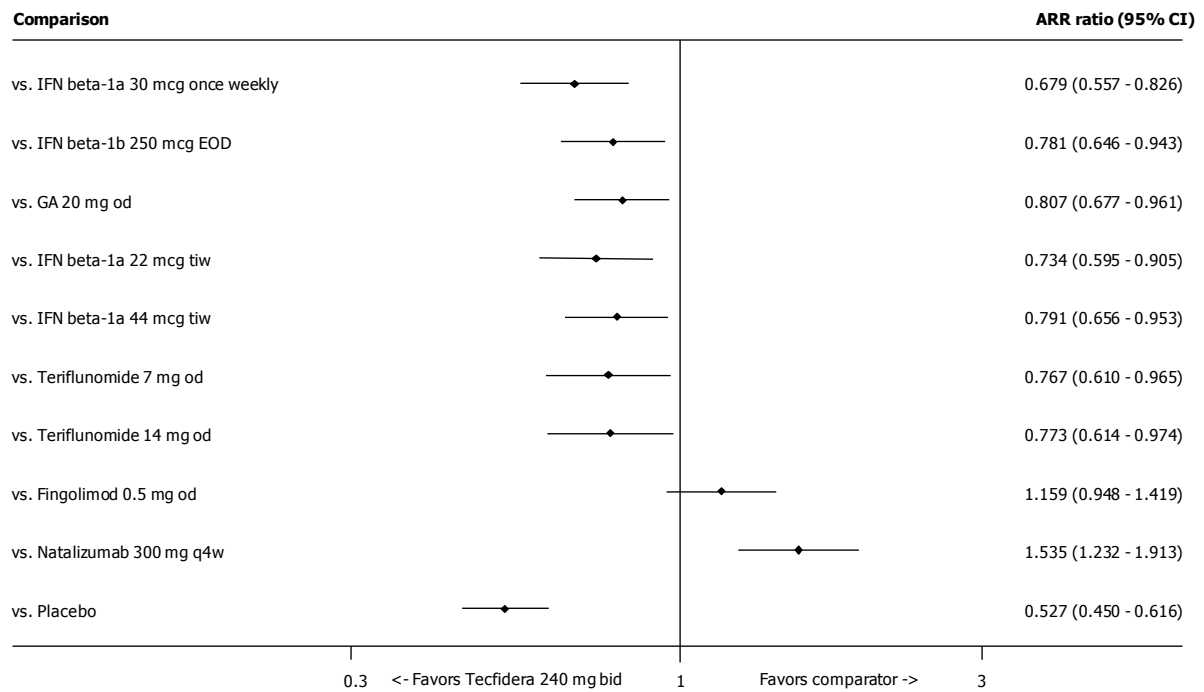
Podsumowanie wyników metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami dla rocznej częstości rzutów przedstawiono na Ryc. 25. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu wiązało się z istotnie mniejszą roczną częstością rzutów w porównaniu z:

- interferonem beta-1a 30 µg ($ARR_{ratio}=0,68$; 95%CI: 0,56;0,83),
- interferonem beta-1b 250 µg ($ARR_{ratio}=0,78$; 95%CI: 0,65; 0,94),
- octanem glatirameru ($ARR_{ratio}=0,81$; 95%CI: 0,68; 0,96),
- interferonem beta-1a 22 µg ($ARR_{ratio}=0,73$; 0,60; 0,91),
- interferonem beta-1a 44 µg ($ARR_{ratio}=0,79$; 95%CI: 0,66; 0,95),
- teryflunomidem 7 mg ($ARR_{ratio}=0,77$; 95%CI: 0,61; 0,97) i 14 mg ($RR=0,77$; 95%CI: 0,61; 0,97),

i istotnie większą roczną częstością rzutów w porównaniu z natalizumabem ($ARR_{ratio}=1,54$; 95%CI: 1,23; 1,91).

Dane jednostkowe dla analizowanego punktu końcowego zestawiono w Tab. 79.

Ryc. 25. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: wskaźnik rocznej częstość rzutów.



Tab. 79. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: roczna częstość rzutów stwardnienia rozsianego.

Badanie	Grupa	Okres obserwacji [lata]	N	Całkowita liczba rzutów	Osobolata	ARR
AFFIRM ⁵⁷	natalizumab	2,00	627	294,00	1338,00	0,22
	placebo	2,00	315	472,00	738,00	0,64
BECOME ¹⁹	IFN beta-1b	2,00	36	25,00	67,57	0,37
	octan glatirameru	2,00	39	23,00	69,70	0,33
BEYOND ²⁰	IFN beta-1b	2,00	897	814,00	2260,00	0,36
	octan glatirameru	2,00	448	374,00	1099,50	0,34
Bornstein 1987 ¹²	octan glatirameru	2,00	25	16,00	47,33	0,34
	placebo	2,00	25	62,00	45,02	1,38
Calabrese 2012 ¹⁶	IFN beta-1a 44 µg	2,00	55	40,00	101,00	0,40
	IFN beta-1a 30 µg	2,00	55	51,00	102,00	0,50
	octan glatirameru	2,00	55	52,00	103,00	0,50
CONFIRM ³⁴	placebo	2,00	363	212,00	561,43	0,38
	fumaran dimetylu	2,00	362	124,00	552,99	0,22
	octan glatirameru	2,00	360	163,00	569,62	0,29
COPOLYMER ¹³	octan glatirameru	2,00	125	161,00	272,88	0,59
	placebo	2,00	126	210,00	250,00	0,84
DEFINE ³⁶	fumaran dimetylu	2,00	411	128,00	628,61	0,20

Badanie	Grupa	Okres obserwacji [lata]	N	Całkowita liczba rzutów	Osobolata	ARR
	placebo	2,00	410	246,00	612,35	0,40
Etemadafir 2006 ⁵⁸	IFN beta-1b	2,00	30	65,00	60,00	1,08
	IFN beta-1a 30 µg	2,00	30	57,00	60,00	0,95
	IFN beta-1a 44 µg	2,00	30	66,00	60,00	1,10
European/Canadian GA ¹⁴	octan glatirameru	0,75	119	61,00	75,31	0,81
	placebo	0,75	120	91,00	75,21	1,21
EVIDENCE ⁵⁹	IFN beta-1a 30 µg	1,00	338	195,00	304,20	0,64
	IFN beta-1a 44 µg	1,00	339	165,00	304,71	0,54
FREEDOMS ⁶⁰	fingolimod	2,00	425	172,00	810,30	0,21
	placebo	2,00	418	359,00	766,30	0,47
IFNB MS ²⁸	IFN beta-1b	2,00	124	173,00	207,00	0,84
	placebo	2,00	123	266,00	209,20	1,27
IMPROVE ^{21,22}	IFN beta-1a 44 µg	0,31	120	17,00	35,69	0,48
	placebo	0,31	60	20,00	18,00	1,10
INCOMIN ⁶²	IFN beta-1a 30 µg	2,00	92	126,00	180,00	0,70
	IFN beta-1b	2,00	96	95,00	190,00	0,50
Kappos 2010	placebo	0,46	54	16	24,92	0,64
	IFN beta-1a 30 µg	0,46	55	9	24,46	0,36
Knobler 1993 ³⁰	IFN beta-1b	0,50	6	2,00	2,30	0,87

Badanie	Grupa	Okres obserwacji [lata]	N	Całkowita liczba rzutów	Osobolata	ARR
MSCRG ²⁴	placebo	0,50	7	5,00	2,80	1,79
	IFN beta-1a 30 µg	2,00	158	220,00	328,75	0,67
	placebo	2,00	143	251,00	305,75	0,82
O'Connor 2006	teryflunomid 7 mg	0,70	61	24	41,19	0,58
	teryflunomid 14 mg	0,70	57	19	35,31	0,55
	placebo	0,70	61	33	40,85	0,81
PRISMS ^{25,26}	placebo	2,00	187	479,00	364,00	1,32
	IFN beta-1a 22 µg	2,00	189	344,00	366,00	0,94
	IFN beta-1a 44 µg	2,00	184	318,00	363,00	0,88
REGARD ¹⁵	octan glatirameru	2,00	378	194,00	669,50	0,29
	IFN beta-1a 44 µg	2,00	386	201,00	669,50	0,30
Saida 2012	fingolimod	0,50	57	13	26,25	0,50
	placebo	0,50	57	27	27	0,99
TEMSO	placebo	2,00	363	336	622	0,54
	teryflunomid 7 mg	2,00	366	237	640	0,37
	teryflunomid 14 mg	2,00	359	230	622	0,37
TRANSFORMS ⁶⁶	IFN beta-1a 30 µg	1,00	431	179,00	415,70	0,43
	fingolimod	1,00	429	89,00	424,60	0,21

3.2.15.1.2 Wskaźnik rocznej częstości rzutów wymagających leczenia sterydami

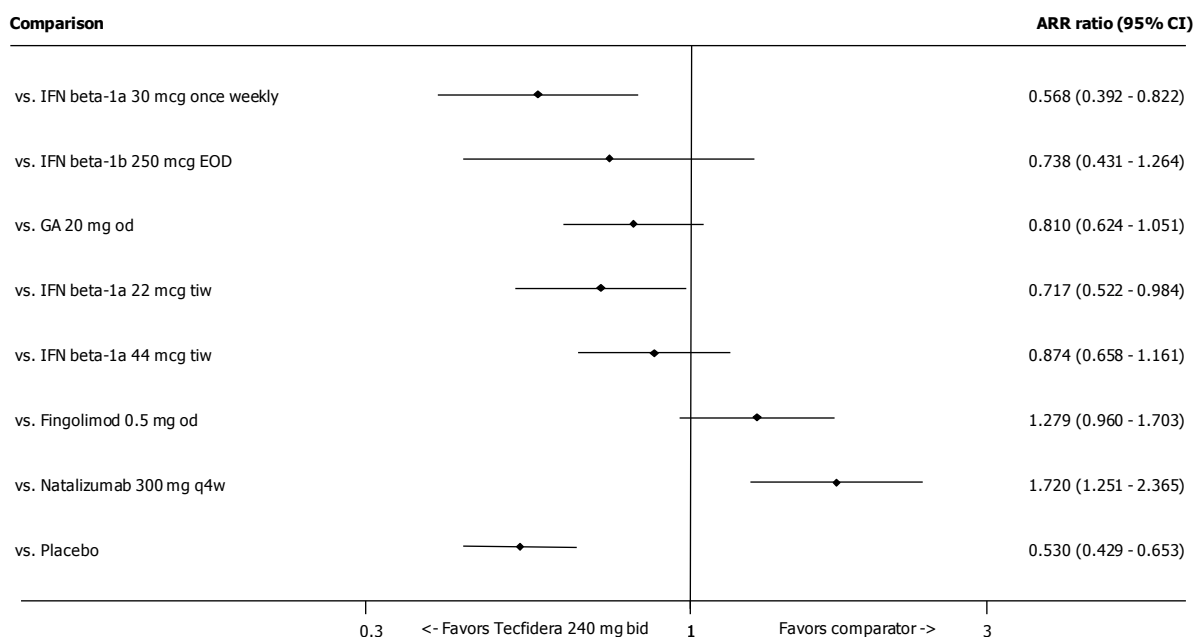
Podsumowanie wyników metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami dla rocznej częstości rzutów wymagających leczenia sterydami przedstawiono na Ryc. 26. Wykazano, że roczna częstość ciężkiego rzutu choroby podczas stosowania fumaranu dimetylu była:

- istotnie mniejsza w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg ($ARR_{ratio}=0,57$; 0,39; 0,82), interferonem beta-1a 22 µg ($ARR_{ratio}=0,72$; 95%CI: 0,52; 0,98) oraz placebo ($ARR_{ratio}=0,53$; 95%CI: 0,43; 0,65),
- istotnie większa w porównaniu z natalizumabem ($ARR_{ratio}=1,72$; 95%CI: 1,25; 2,37).

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a pozostałymi komparatorami.

Dane jednostkowe dla analizowanego punktu końcowego zestawiono w Tab. 80.

Ryc. 26. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: wskaźnik rocznej częstości rzutów wymagających leczenia sterydami.



Tab. 80. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: roczna częstość rzutów wymagających leczenia sterydami.

Badanie	Grupa	Okres obserwacji [lata]	N	Całkowita liczba rzutów	Osobolata	ARR
AFFIRM	natalizumab	2,00	627	178,00	1338,00	0,13
	placebo	2,00	315	319,00	738,00	0,43
CONFIRM	fumaran dimetylu	2,00	359	110,00	552,99	0,20
	octan glatirameru	2,00	350	147,00	569,62	0,26
	placebo	2,00	363	191,00	561,43	0,34
DEFINE	fumaran dimetylu	2,00	410	111,00	628,61	0,18
	placebo	2,00	408	211,00	612,35	0,35
European/Canadian GA	octan glatirameru	0,75	119	54,00	75,31	0,72
	placebo	0,75	120	84,00	75,21	1,12
EVIDENCE	IFN beta-1a 30 µg	1,00	337	85,00	304,20	0,28
	IFN beta-1a 44 µg	1,00	339	58,00	304,71	0,19
FREEDOMS	fingolimod	2,00	425	135,00	810,00	0,17
	placebo	2,00	418	291,00	766,30	0,38
INCOMIN	IFN beta-1a 30 µg	2,00	92	90,00	180,00	0,50
	IFN beta-1b	2,00	96	72,00	190,00	0,38
PRISMS	IFN b-1a 22 µg TIW	2,00	189	183,00	366,00	0,50
	IFN beta-1a 44 µg	2,00	184	138,00	363,00	0,38

Badanie	Grupa	Okres obserwacji [lata]	N	Całkowita liczba rzutów	Osobolata	ARR
	placebo	2,00	187	260,00	364,00	0,71
REGARD	GA, 20 mg od	2,00	378	114,00	669,50	0,17
	IFN beta-1a 44 µg	2,00	386	127,00	669,50	0,19
TRANSFORMS	fingolimod	1,00	429	59,00	424,60	0,14
	IFN beta-1a 30 µg	1,00	431	137,00	415,70	0,33

3.2.15.1.3 Rzut choroby

Podsumowanie wyników metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami dla ryzyka wystąpienia rzutu choroby po 12 mies. i 24 mies. terapii przedstawiono odpowiednio na Ryc. 27 i Ryc. 28.

Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy fumaranem dimetylu a każdym z komparatorów po 12 mies. terapii (Ryc. 27).

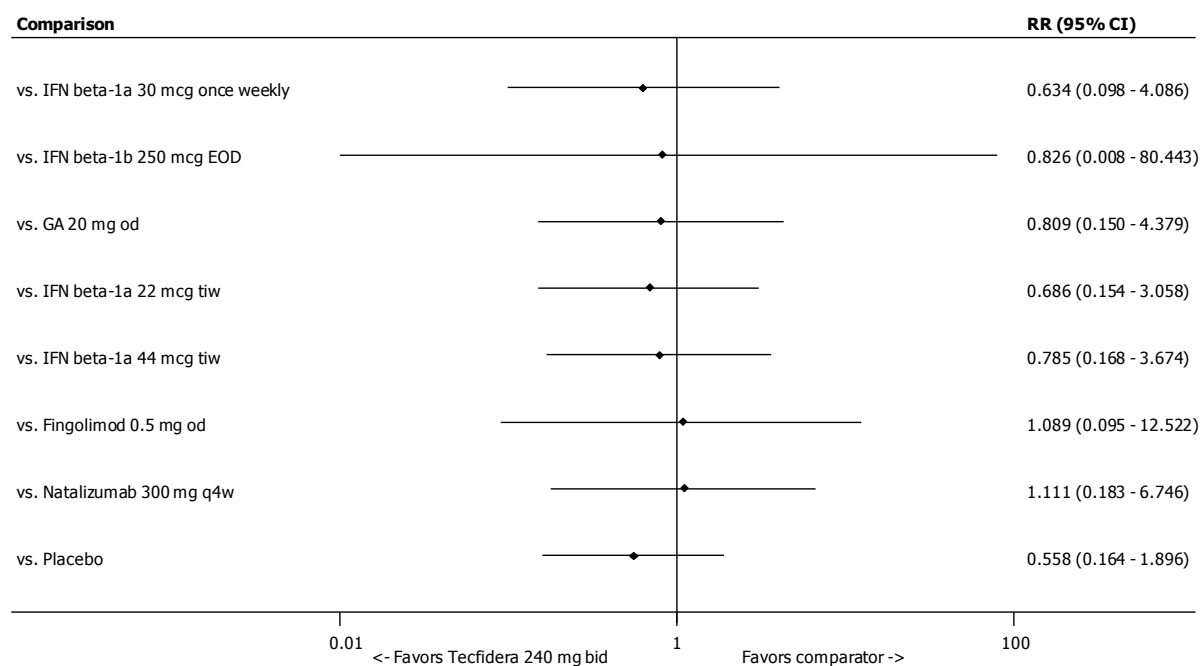
Po 24 mies. terapii wykazano, że ryzyko rzutu choroby było istotnie mniejsze w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z:

- interferonem beta-1a 30 µg (RR=0,62; 95%CI: 0,48; 0,79),
- interferonem beta-1b 250 µg (RR=0,75; 95%CI: 0,61; 0,91),
- octanem glatirameru (RR=0,77; 95%CI: 0,64; 0,92),
- interferonem beta-1a 22 µg (RR=0,71; 95%CI: 0,58; 0,87),
- interferonem beta-1a 44 µg (RR=0,79; 0,65; 0,96),
- teryflunomidem 7 mg (RR=0,75; 95%CI: 0,59; 0,95)
- placebo (RR=0,62; 95%CI: 0,52; 0,73).

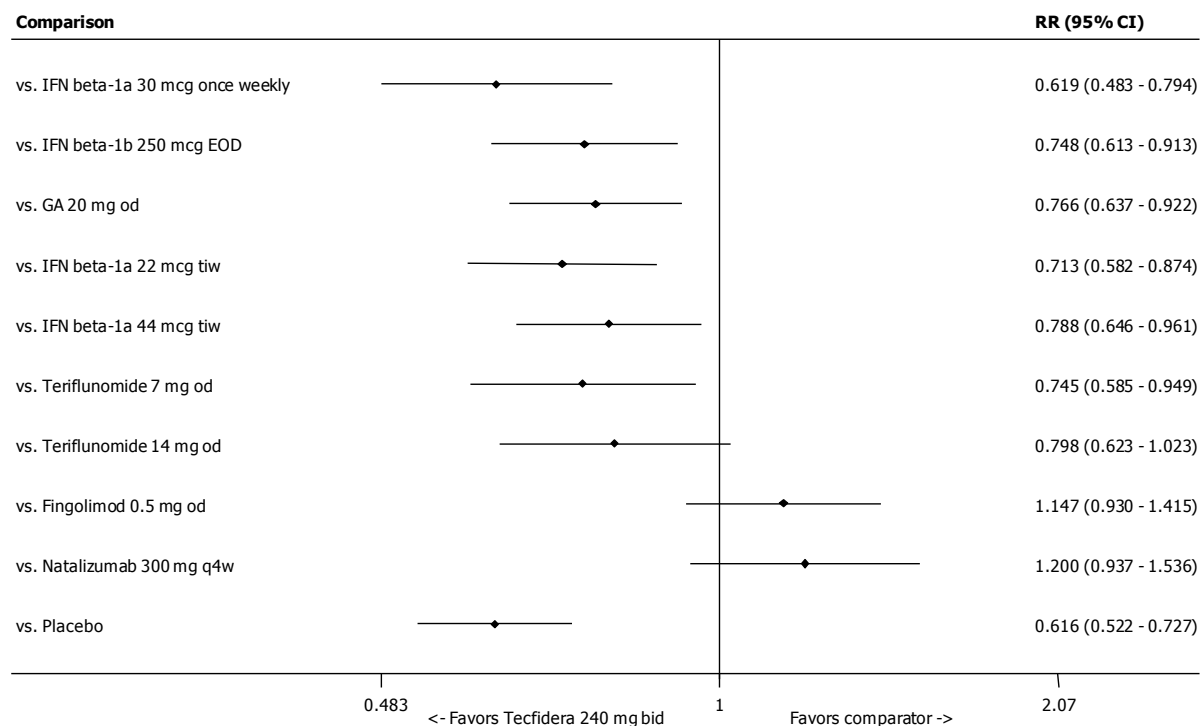
Porównanie fumaranu dimetylu z pozostałymi komparatorami nie wykazało istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego (Ryc. 28).

Dane jednostkowe dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w Tab. 81.

Ryc. 27. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: rzut choroby po 12 mies. terapii.



Ryc. 28. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: rzut choroby po 24 mies. terapii.



Tab. 81. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: rzut choroby po 12 mies. terapii; rzut choroby po 24 mies. terapii.

Badanie	Grupa	N	n
---------	-------	---	---

Badanie	Grupa	N	n
liczba pacjentów z rzutem choroby po 12 mies. terapii			
AFFIRM	natalizumab	627	126
	placebo	315	126
BECOME	octan glatirameru	39	11
	IFN beta-1b	36	10
CONFIRM	fumaran dimetylu	362	68
	octan glatirameru	360	79
	placebo	363	111
DEFINE	fumaran dimetylu	411	62
	placebo	410	119
EVIDENCE	IFN beta-1a 30 µg	338	161
	IFN beta-1a 44 µg	339	130
PRISMS	IFN beta-1a 22 µg	189	119
	IFN beta-1a 44 µg	184	101
	placebo	187	146
TRANSFORMS	fingolimod	431	75
	IFN beta-1a 30 µg	435	129
liczba pacjentów z rzutem choroby po 24 mies. terapii			
AFFIRM	natalizumab	627	173
	placebo	315	169
BECOME	octan glatirameru	39	11
	IFN beta-1b	36	17
BEYOND	octan glatirameru	448	186
	IFN beta-1b	897	377
Bornstein 1987	octan glatirameru	25	11
	placebo	25	17
CONFIRM	fumaran dimetylu	362	93
	octan glatirameru	360	104
	placebo	363	140
COPOLYMER	octan glatirameru	125	83
	placebo	126	92
DEFINE	fumaran dimetylu	411	98

Badanie	Grupa	N	n
	placebo	410	171
Etemadifar 2006	IFN beta-1a 30 µg	30	24
	IFN beta-1a 44 µg	30	13
	IFN beta-1b	30	17
FREEDOMS II	fingolimod	358	131
	placebo	355	246
FREEDOMS	fingolimod	425	126
	placebo	418	227
IFNB MS	IFN beta-1b	124	79
	placebo	123	94
INCOMIN	IFN beta-1a 30 µg	92	59
	IFN beta-1b	96	47
MSCRG	IFN beta-1a 30 µg	158	53
	placebo	143	64
PRISMS	IFN beta-1a 22 µg	189	138
	IFN beta-1a 44 µg	184	126
	placebo	187	157
REGARD	octan glatirameru	378	132
	IFN beta-1a 44 µg	386	126
TEMSSO	placebo	363	184
	teryflunomid 14 mg	359	141
	teryflunomid 7 mg	366	154

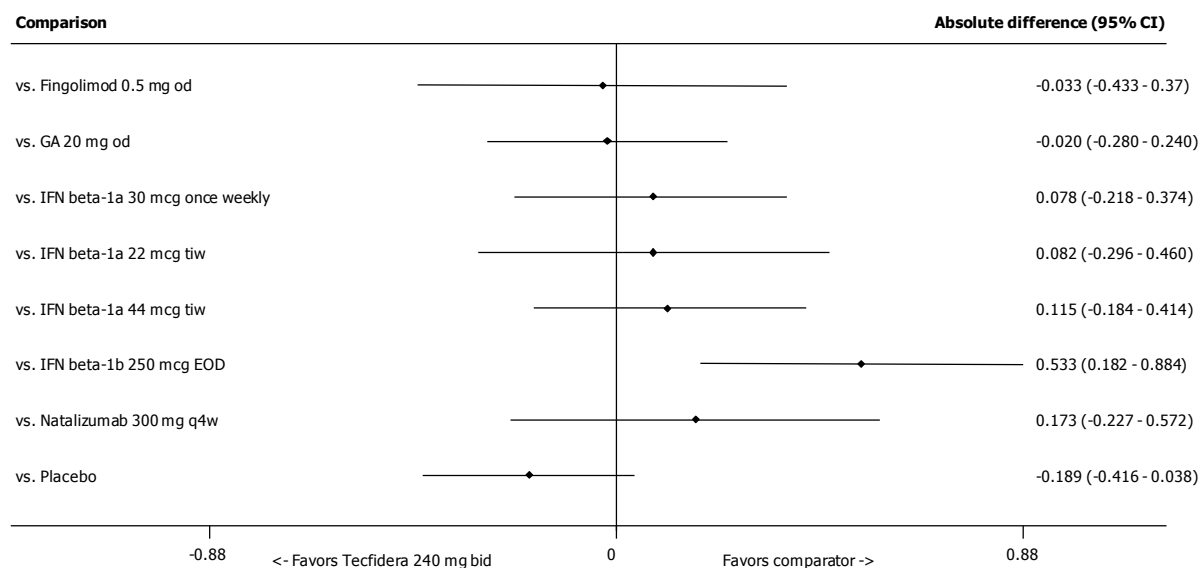
3.2.15.1.4 Zmiana w skali EDSS

Podsumowanie wyników metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami dla zmiany w skali EDSS po 24 mies. terapii względem poziomu wyjściowego przedstawiono na Ryc. 29.

Metaanaliza sieciowa wykazała, że stosowanie fumaranu dimetylu wiązało się z istotnie mniejszą poprawą w skali EDSS w porównaniu z interferonem beta-1b 250 µg (AD=0,53; 95%CI: 0,18; 0,88). Stosowanie fumaranu dimetylu wiązało się z większą poprawą w skali EDSS po 24 mies. terapii w porównaniu z fingolimodem, octanem glatirameru i placebo. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Dane jednostkowe dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w Tab. 82.

Ryc. 29. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: zmiana w skali EDSS po 24 mies. terapii.



Tab. 82. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: zmiana w skali EDSS po 24 mies. terapii.

Badanie	Grupa	N	Średnia	SD
AFFIRM	natalizumab	574	0,04	0,86
	placebo	282	0,41	1,09
Calabrese 2012	octan glatirameru	48	0,30	0,50
	IFN beta-1a 30 µg	47	0,20	0,40
	IFN beta-1a 44 µg	46	0,20	0,50
CONFIRM	fumaran dimetylu	266	-0,11	0,79
	octan glatirameru	274	-0,01	0,86
	placebo	249	0,02	0,89
COPOLYMER	octan glatirameru	125	-0,05	1,13
	placebo	126	0,21	0,99
DEFINE	fumaran dimetylu	296	-0,06	0,77
	placebo	265	0,06	0,95
Etemadifar 2006	IFN beta-1a 30 µg	30	-0,10	0,98
	IFN beta-1a 44 µg	30	-0,30	0,66
	IFN beta-1b	30	-0,70	0,56
FREEDOMS	fingolimod	425	0,00	0,88
	placebo	418	0,13	0,94
INCOMIN	IFN beta-1a 30 µg	92	0,54	0,70
	IFN beta-1b	96	0,13	0,66

Badanie	Grupa	N	Średnia	SD
MSCRG	IFN beta-1a 30 µg	83	0,25	1,28
	placebo	87	0,74	1,49
PRISMS	IFN beta-1a 22 µg	189	0,23	1,30
	IFN beta-1a 44 µg	184	0,24	1,10
	placebo	187	0,48	1,30

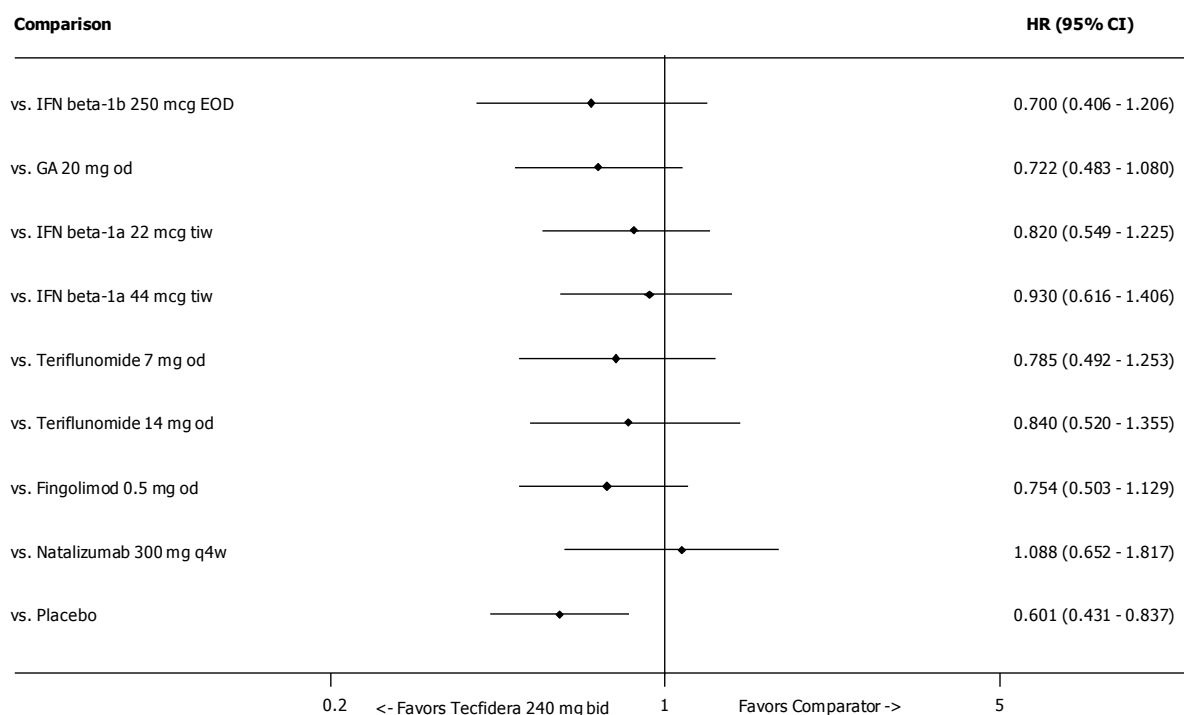
3.2.15.1.5 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące

Podsumowanie wyników metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami dla ryzyka wystąpienia postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii przedstawiono na Ryc. 30.

Ryzyko wystąpienia postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 mies. Było istotnie mniejsze w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego (RR=0,60; 95%CI: 0,43; 0,84). Metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy fumaranem dimetylu a aktywnymi komparatorami.

Dane jednostkowe dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w Tab. 83.

Ryc. 30. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.



Tab. 83. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 mies. w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	Grupa	N	n
AFFIRM	natalizumab	627	107
	placebo	315	91
BEYOND	octan glatirameru	448	92
	IFN beta-1b	897	244
CONFIRM	fumaran dimetylu	362	40
	octan glatirameru	360	48
	placebo	363	52
COPOLYMER	octan glatirameru	125	27
	placebo	126	31
DEFINE	fumaran dimetylu	411	57
	placebo	410	89
FREEDOMS	fingolimod	425	75
	placebo	418	101
FREEDOMS II	fingolimod	358	91
	placebo	355	103
PRISMS	IFN beta-1a 22 µg	189	49
	IFN beta-1a 44 µg	184	47
	placebo	187	68
TEMPO	placebo	363	99
	teryflunomid 14 mg	359	72
	teryflunomid 7 mg	366	79

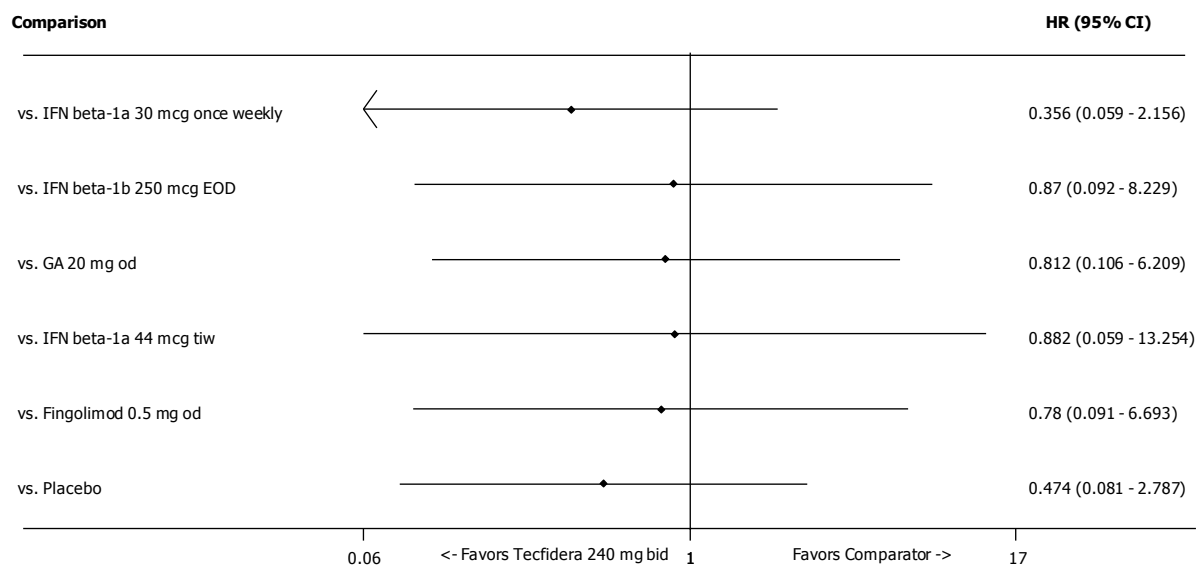
3.2.15.1.6 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy

Podsumowanie wyników metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami dla ryzyka wystąpienia postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii przedstawiono na Ryc. 31.

Metaanaliza sieciowa wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy fumaranem dimetylu a komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego.

Dane jednostkowe dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w Tab. 84.

Ryc. 31. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwającym co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.



Tab. 84. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 mies. w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	Grupa	N	n
BECOME	octan glatirameru	39	6
	IFN beta-1b	36	4
CONFIRM	fumaran dimetylu	362	24
	octan glatirameru	360	34
	placebo	363	39
DEFINE	fumaran dimetylu	411	44
	placebo	410	57
FREEDOMS	fingolimod	425	53
	placebo	418	79
FREEDOMS II	fingolimod	358	49
	placebo	355	63
INCOMIN	IFN beta-1a 30 µg	92	28
	IFN beta-1b	96	13
MSCRG	IFN beta-1a 30 µg	158	35
	placebo	143	50
REGARD	octan glatirameru	378	33
	IFN beta-1a 44 µg	386	45

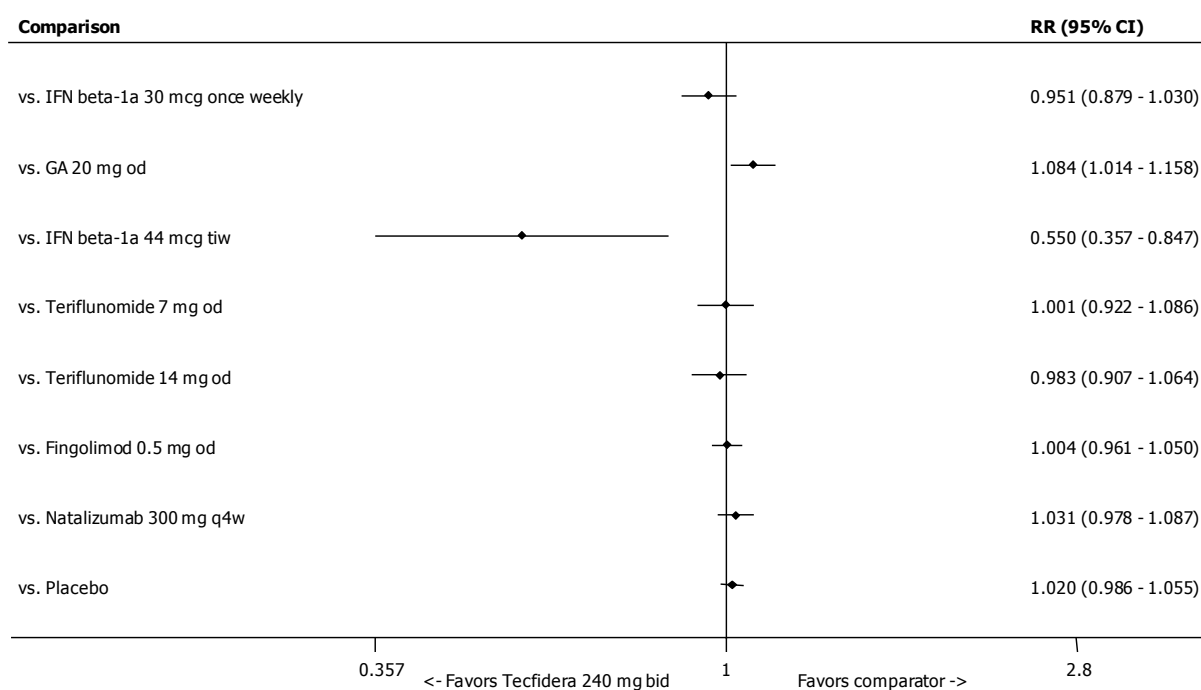
3.2.15.2 Bezpieczeństwo

3.2.15.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

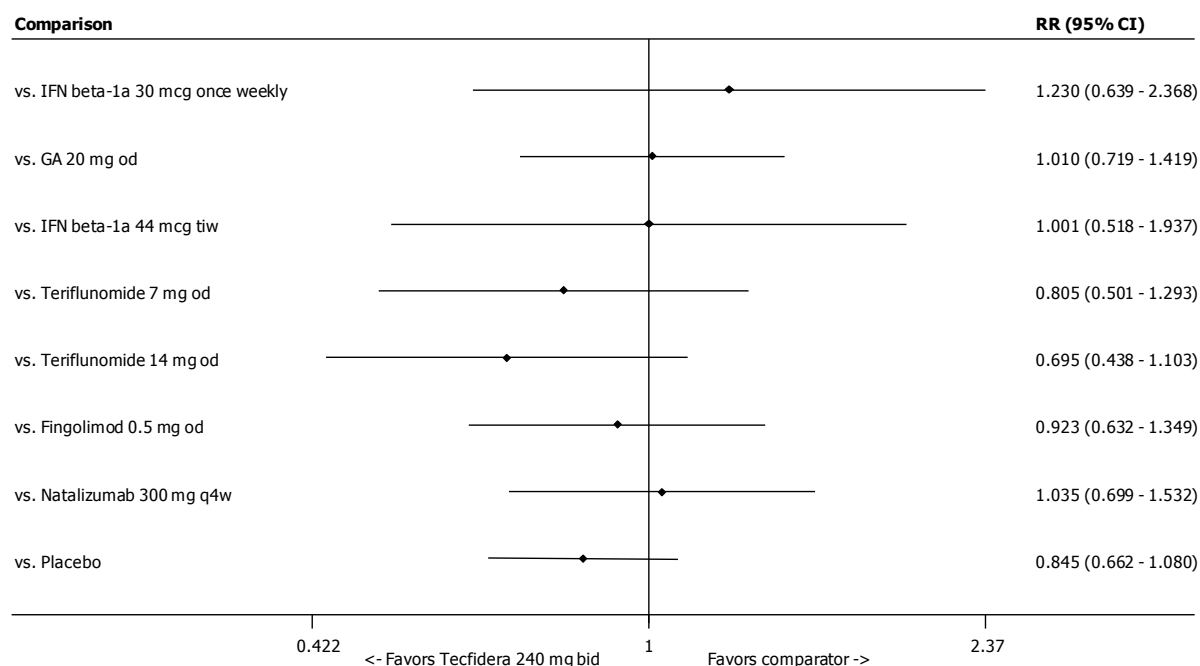
Metaanaliza sieciowa wykazała, że ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego było istotnie mniejsze podczas stosowania fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg (RR=0,55; 95%CI: 0,36; 0,85, Ryc. 32). Nie wykazano statystycznie różnic pomiędzy fumaranem dimetylu a poszczególnymi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego (Ryc. 33).

Dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych zestawiono w Tab. 85.

Ryc. 32. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane.



Ryc. 33. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane.



Tab. 85. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane; ciężkie zdarzenia niepożądane.

Badanie	Grupa	N	n
jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane			
AFFIRM	natalizumab	627	596
	placebo	312	300
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	338
	octan glatirameru	351	304
	placebo	363	333
DEFINE	fumaran dimetylu	410	395
	placebo	408	387
FREEDOMS	fingolimod	425	401
	placebo	418	387
FREEDOMS II	fingolimod	358	350
	placebo	355	343
IMPROVE	IFN beta-1a 44 µg	120	86
	Placebo	60	18
Kappos 2010	IFN beta-1a 30 µg	54	30
	placebo	54	38
Saida 2012	fingolimod	57	52

Badanie	Grupa	N	n
	placebo	57	45
TEMSO	placebo	360	315
	teryflunomid 14 mg	358	325
	teryflunomide 7 mg	368	328
TRANSFORMS	fingolimod	429	369
	IFN beta-1a 30 µg	431	395
jakikolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane			
AFFIRM	natalizumab	627	119
	placebo	312	75
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	61
	octan glatirameru	351	60
	placebo	363	79
DEFINE	fumaran dimetylu	410	74
	placebo	408	86
European/Canadian GA	octan glatirameru	119	10
	placebo	120	6
FREEDOMS	fingolimod	425	43
	placebo	418	56
FREEDOMS II	fingolimod	358	53
	placebo	355	45
Kappos 2010	IFN beta-1a 30 µg	54	2
	placebo	54	2
O'Connor 2006	placebo	61	7
	teryflunomid 14 mg	57	7
	teryflunomide 7 mg	61	5
REGARD	octan glatirameru	375	27
	IFN beta-1a 44 µg	381	29
Saida 2012	fingolimod	57	5
	placebo	57	3
TEMSO	placebo	360	46
	teryflunomide 14 mg	358	57
	teryflunomide 7 mg	368	52
TRANSFORMS	fingolimod	429	30
	IFN beta-1a 30 µg	431	25

3.2.15.2.2 Zaburzenia żołądka i jelit

Metaanaliza sieciowa wykazała, że stosowanie fumaranu dimetylu wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

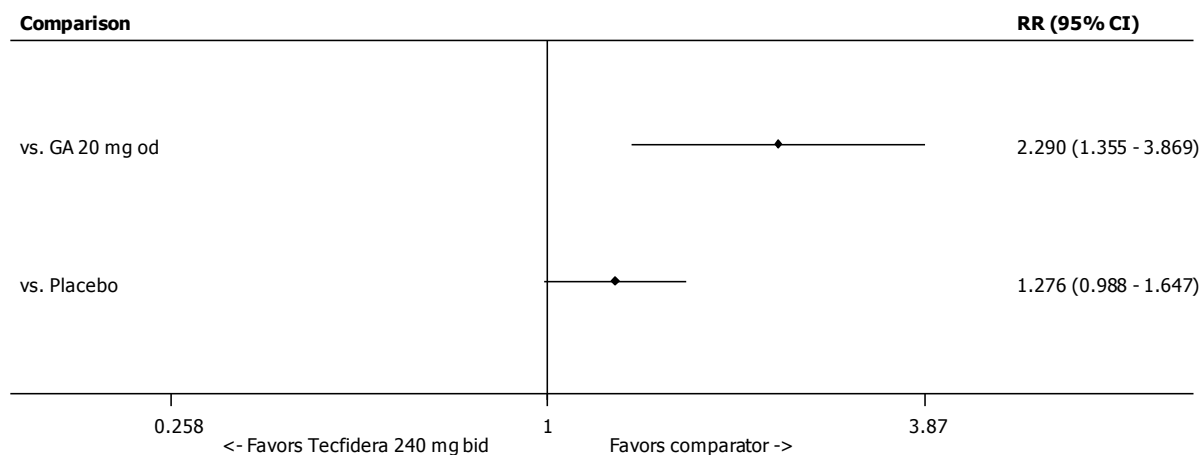
- jakiegokolwiek zaburzenia żołądka i jelit w porównaniu z octanem glatirameru (RR=2,29; 95%CI: 1,36; 3,87; Ryc. 34),
- nudności w porównaniu z interferonem beta-1b 250 µg (RR=2,25; 95%CI: 1,19; 4,25), octanem glatirameru (RR=1,97; 95%CI: 1,73; 3,30), interferonem beta-1a 44 µg (RR=2,24; 95%CI: 1,03; 4,87) i placebo (RR=1,44; 95%CI: 1,02; 2,04; Ryc. 36),
- biegunki w porównaniu z octanem glatirameru (RR=2,89; 95%CI: 1,37; 6,08; Ryc. 37).

Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy fumaranem dimetylu a poszczególnymi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia:

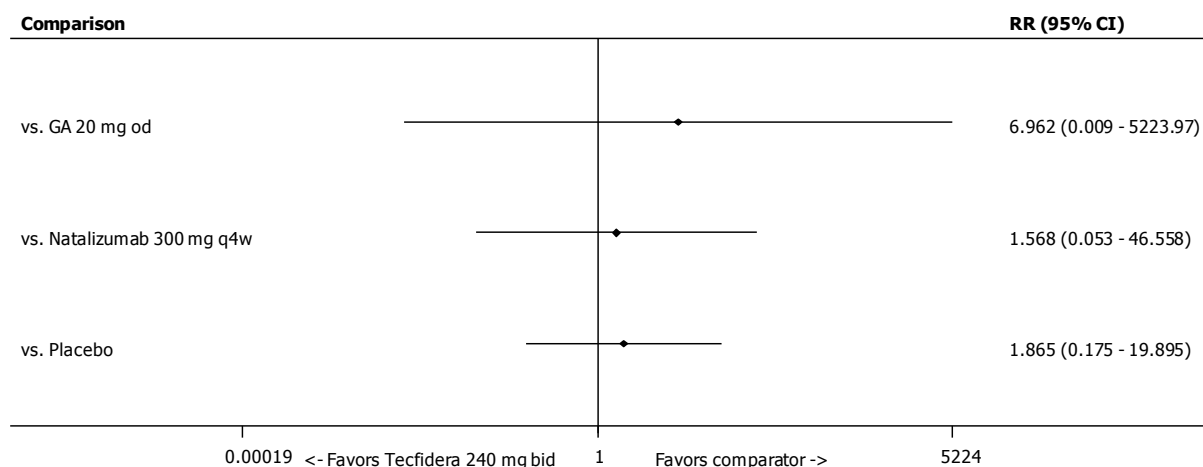
- bólu brzucha (Ryc. 35),
- nieżytu żołądka i jelit (Ryc. 38).

Dane jednostkowe dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono w Tab. 86.

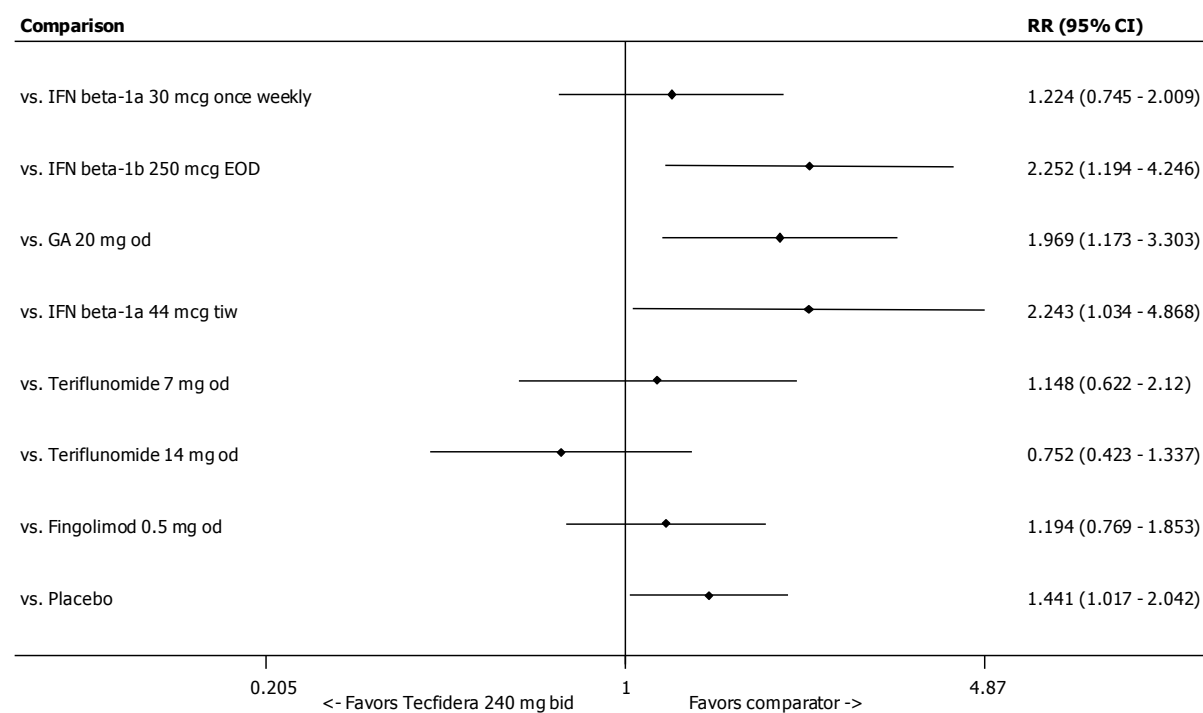
Ryc. 34. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: jakiegokolwiek zaburzenie żołądka i jelit.



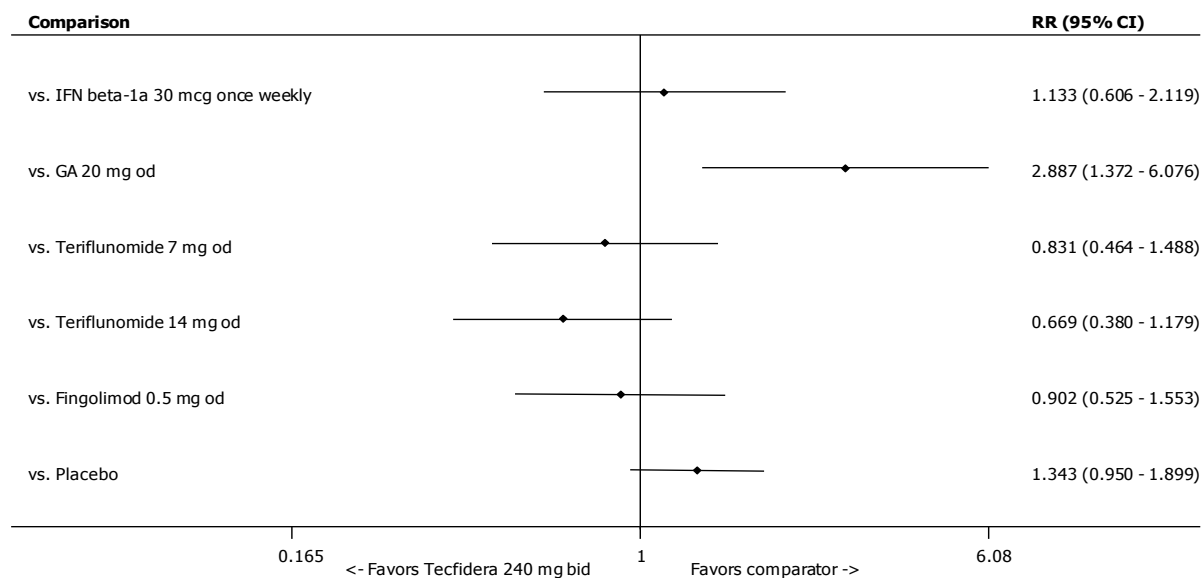
Ryc. 35. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: ból brzucha.



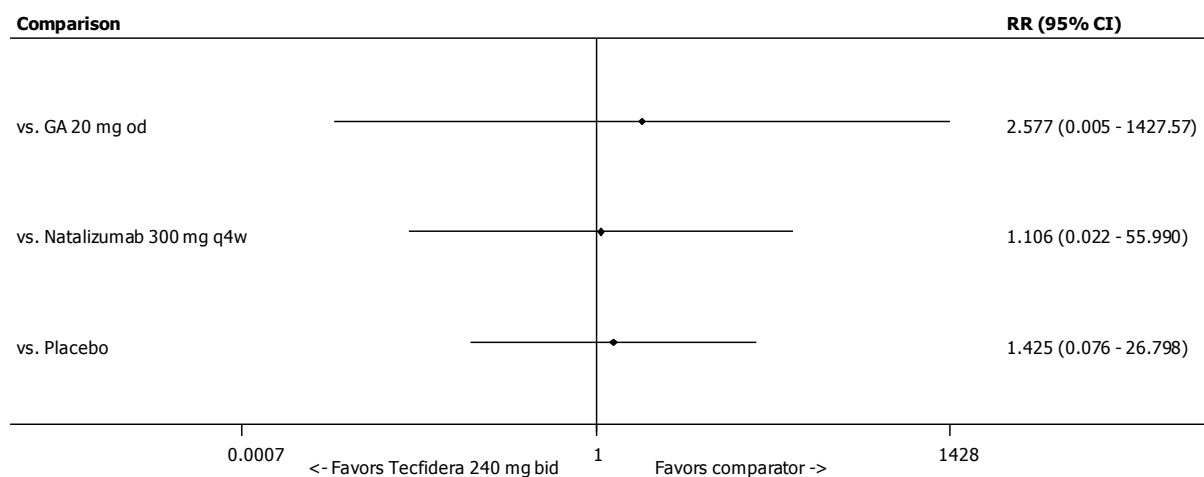
Ryc. 36. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: nudności.



Ryc. 37. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: biegunka.



Ryc. 38. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: nieżyt żołądka i jelit.



Tab. 86. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń żołądka i jelit.

Badanie	Grupa	N	n
jakikolwiek zaburzenia żołądkowo-jelitowe			
Bornstein 1987	octan glatirameru	25	3
	placebo	23	5
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	152
	octan glatirameru	351	65
	placebo	363	115

Badanie	Grupa	N	n
DEFINE	fumaran dimetylu	410	214
	placebo	408	173
ból brzucha			
AFFIRM	natalizumab	627	69
	placebo	312	31
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	27
	octan glatirameru	351	4
	placebo	363	15
DEFINE	fumaran dimetylu	410	46
	placebo	408	22
nudności			
BEYOND	octan glatirameru	445	49
	IFN beta-1b	888	83
Bornstein 1987	octan glatirameru	25	6
	placebo	23	4
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	40
	octan glatirameru	351	15
	placebo	363	29
DEFINE	fumaran dimetylu	410	53
	placebo	408	38
FREEDOMS	fingolimod	425	38
	placebo	418	36
FREEDOMS II	fingolimod	358	63
	placebo	355	54
MSCRG	IFN beta-1a 30 µg	158	49
	placebo	143	32
O'Connor 2006	Placebo	61	3
	Teryflunomide 14 mg od	57	10
	Teryflunomide 7 mg od	61	7
REGARD	octan glatirameru	375	28
	IFN beta-1a 44 µg	381	25
Saida 2012	Fingolimod 0.5 mg od	57	4
	Placebo	57	2
TEMSO	Placebo	360	26

Badanie	Grupa	N	n
	Teryflunomide 14 mg od	358	49
	Teryflunomide 7 mg od	368	33
TRANSFORMS	fingolimod	429	40
	IFN beta-1a 30 µg	431	29
biegunka			
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	45
	octan glatirameru	351	14
	placebo	363	28
DEFINE	fumaran dimetylu	410	62
	placebo	408	55
FREEDOMS	fingolimod	425	50
	placebo	418	31
MSCRG	IFN beta-1a 30 µg	158	25
	placebo	143	15
O'Connor 2006	placebo	61	3
	teryflunomide 14 mg	57	7
	teryflunomide 7 mg	61	5
Saida 2012	Fingolimod	57	3
	placebo	57	3
TEMSO	placebo	360	32
	teryflunomide 14 mg	358	64
	teryflunomide 7 mg	368	54
TRANSFORMS	fingolimod	429	32
	IFN beta-1a 30 µg	431	21
nieżyt żołądka i jelit			
AFFIRM	natalizumab	627	69
	placebo	312	28
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	14
	octan glatirameru	351	5
	placebo	363	7
DEFINE	fumaran dimetylu	410	28
	placebo	408	21

3.2.15.2.3 Zakażenia

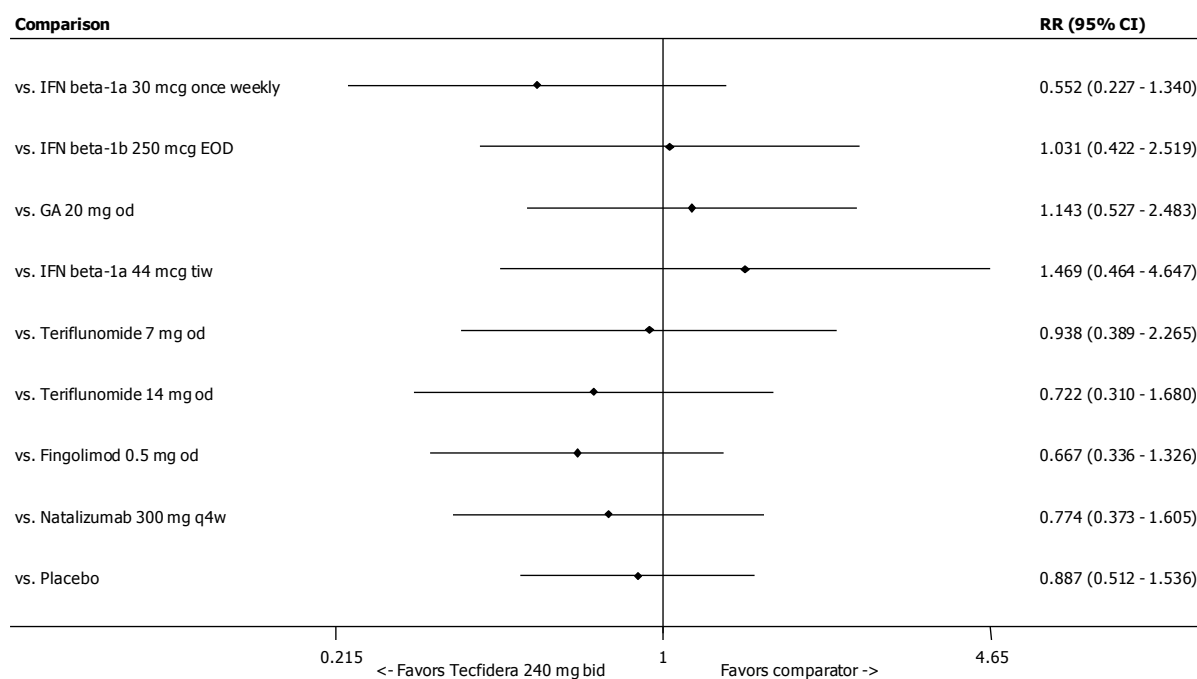
Metaanaliza sieciowa wykazała, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zakażenia dróg moczowych (RR=2,17; 95%CI: 1,05; 4,49; Ryc. 41)

Ponadto metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy fumaranem dimetylu a poszczególnymi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia:

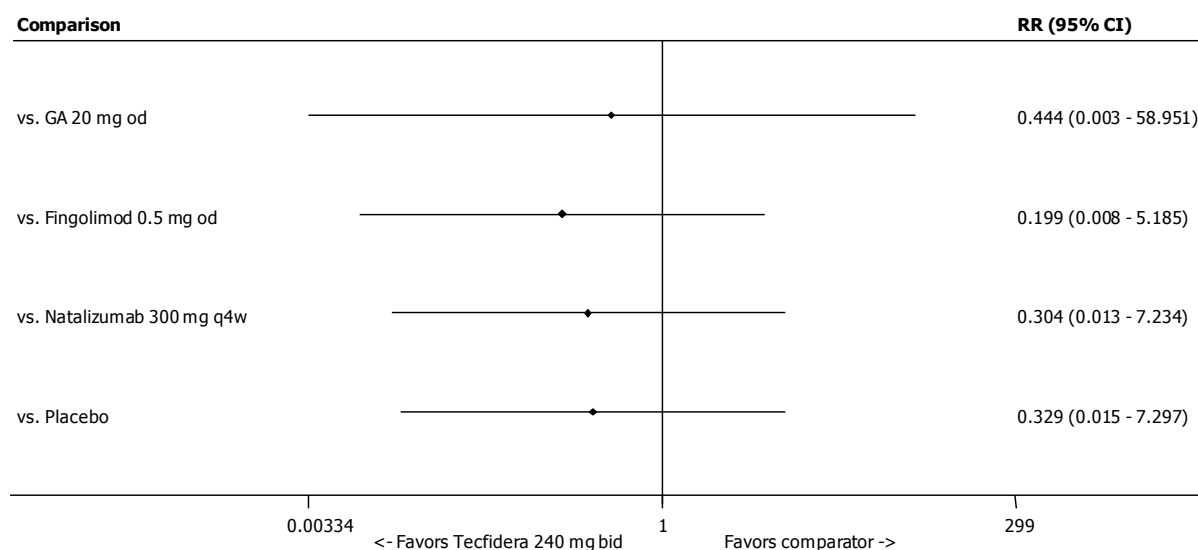
- grypy (Ryc. 39),
- zakażenia dolnych dróg oddechowych (Ryc. 40),

Dane jednostkowe dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono Tab. 87.

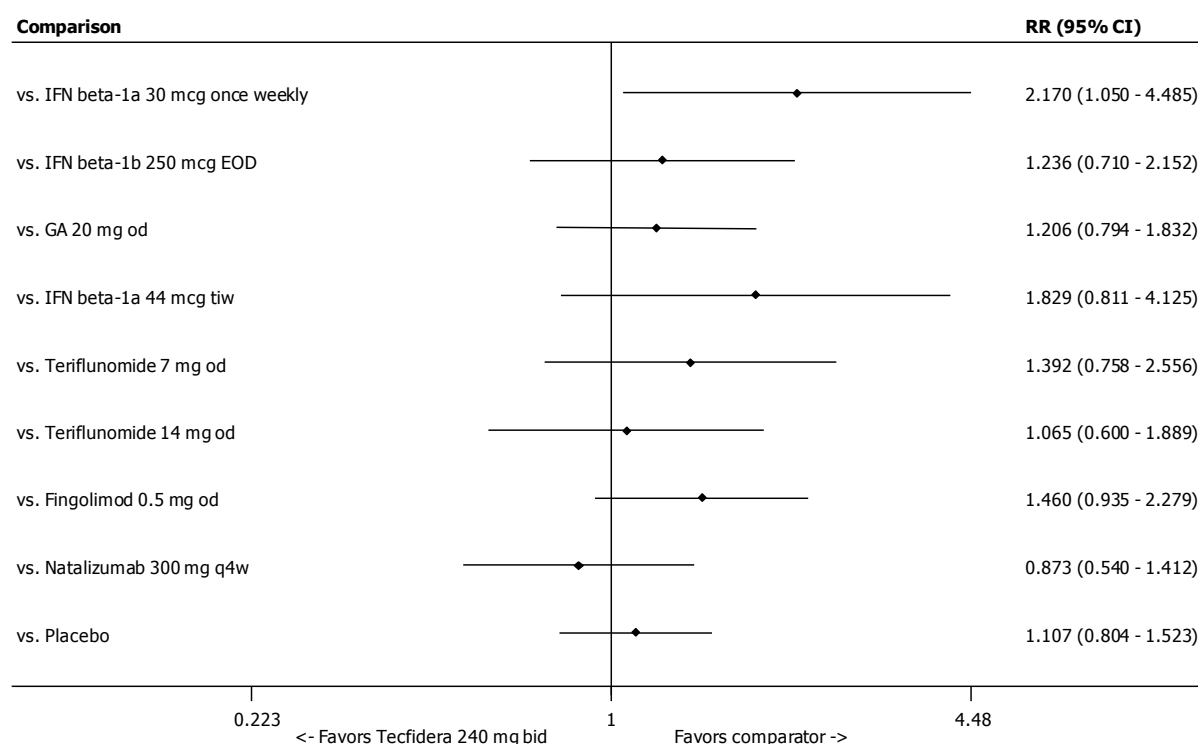
Ryc. 39. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: grypa.



Ryc. 40. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: zakażenie dolnych dróg oddechowych.



Ryc. 41. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: zakażenie dróg moczowych.



Tab. 87. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zakażeń.

Badanie	Grupa	N	n
grypa			
AFFIRM	natalizumab	627	107
	placebo	312	50
BEYOND	octan glatirameru	445	46
	IFN beta-1b	888	96
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	20
	octan glatirameru	351	15
	placebo	363	22
DEFINE	fumaran dimetylu	410	34
	placebo	408	39
FREEDOMS	fingolimod	425	55
	placebo	418	41
FREEDOMS II	fingolimod	358	34
	placebo	355	24
Kappos 2010	IFN beta-1a 30 µg	54	10
	placebo	54	0
REGARD	octan glatirameru	375	22
	IFN beta-1a 44 µg	381	18
TEMSO	placebo	360	36
	teryflunomid 14 mg	358	43
	teryflunomid 7 mg	368	34
TRANSFORMS	fingolimod	429	29
	IFN beta-1a 30 µg	431	32
zakażenia dolnych dróg oddechowych			
AFFIRM	natalizumab	627	107
	placebo	312	50
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	0
	octan glatirameru	351	1
	placebo	363	1
DEFINE	fumaran dimetylu	410	2
	placebo	408	5
FREEDOMS	fingolimod	425	41

Badanie	Grupa	N	n
	placebo	418	25
Saida 2012	fingolimod	57	1
	placebo	57	0
zakażenia dróg moczowych			
AFFIRM	natalizumab	627	125
	placebo	312	53
BEYOND	octan glatirameru	445	47
	IFN beta-1b	888	91
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	52
	octan glatirameru	351	46
	placebo	363	42
DEFINE	fumaran dimetylu	410	55
	placebo	408	53
FREEDOMS	fingolimod	425	34
	placebo	418	47
FREEDOMS II	fingolimod	358	48
	placebo	355	55
Kappos 2010	IFN beta-1a 30 µg	54	1
	placebo	54	5
O'Connor 2006	placebo	61	5
	teryflunomid 14 mg	57	6
	teryflunomid 7 mg	61	7
REGARD	octan glatirameru	375	20
	IFN beta-1a 44 µg	381	17
TEMPO	placebo	360	35
	teryflunomid 14 mg	358	37
	teryflunomid 7 mg	368	27
TRANSFORMS	fingolimod	429	26
	IFN beta-1a 30 µg	431	22

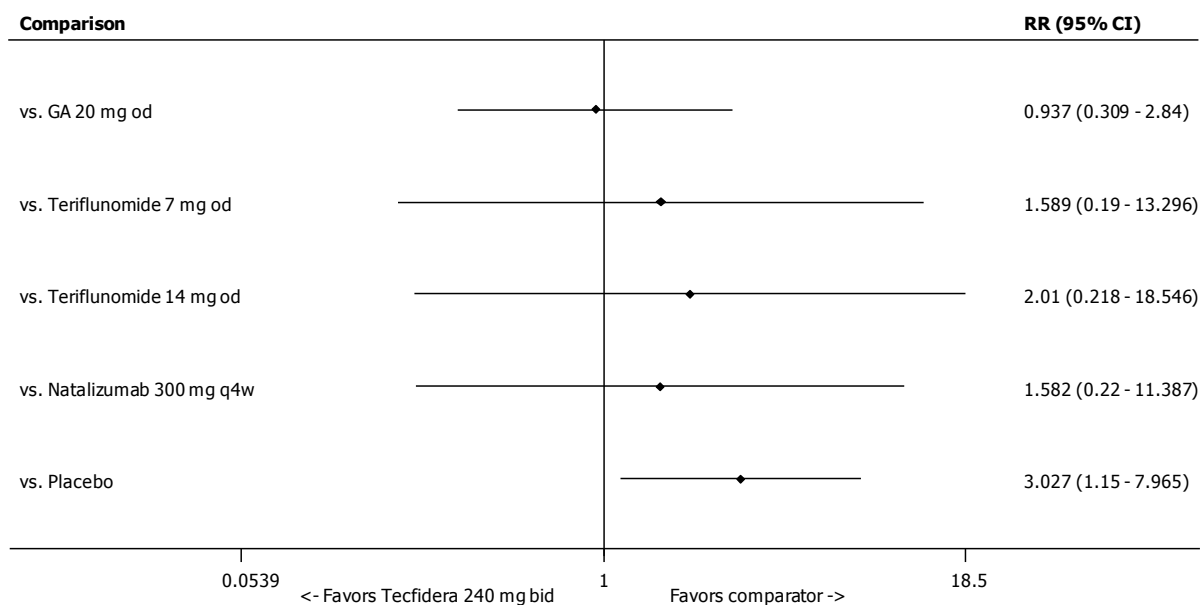
3.2.15.2.4 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Metaanaliza sieciowa wykazała, że ryzyko wystąpienia świądu było istotnie większe podczas stosowania fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo (RR=3,03; 95%CI: 1,15; 7,96; Ryc. 42).

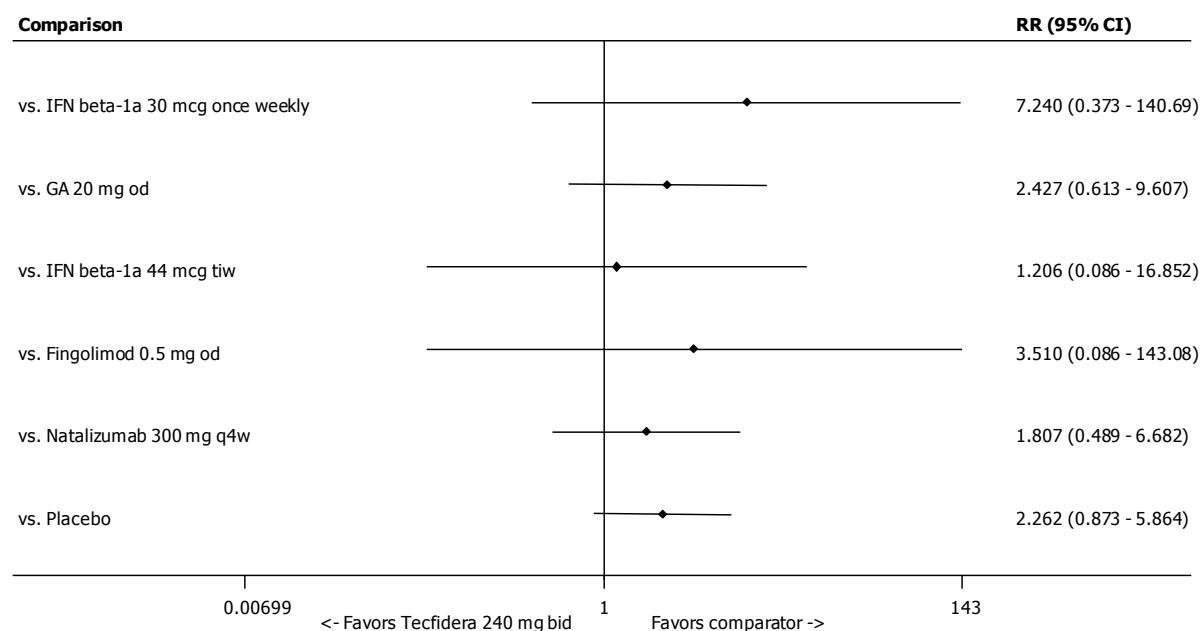
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy fumaranem dimetylu a poszczególnymi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia wysypki (Ryc. 43).

Dane jednostkowe dotyczące analizowanych punktów końcowych zestawiono w Tab. 88.

Ryc. 42. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: świąd.



Ryc. 43. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: wysypka.



Tab. 88. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Badanie	Grupa	N	n
świąd			
AFFIRM	natalizumab	627	25
	placebo	312	6
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	20
	octan glatirameru	351	7
	placebo	363	11
DEFINE	fumaran dimetylu	410	42
	placebo	408	19
TEMSEO	placebo	360	6
	teryflunomid 14 mg	358	10
	teryflunomid 7 mg	368	13
COPOLYMER	octan glatirameru	125	48
	placebo	126	5
wysypka			
AFFIRM	natalizumab	627	69
	placebo	312	28
Bornstein 1987	octan glatirameru	25	6
	placebo	23	4
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	24
	octan glatirameru	351	8
	placebo	363	13
DEFINE	fumaran dimetylu	410	34
	placebo	408	13
EVIDENCE	IFN beta-1a 30 µg	337	10
	IFN beta-1a 44 µg	339	61
IMPROVE	IFN beta-1a 44 µg	120	5
	placebo	60	1
Saida 2012	fingolimod	57	2
	placebo	57	3

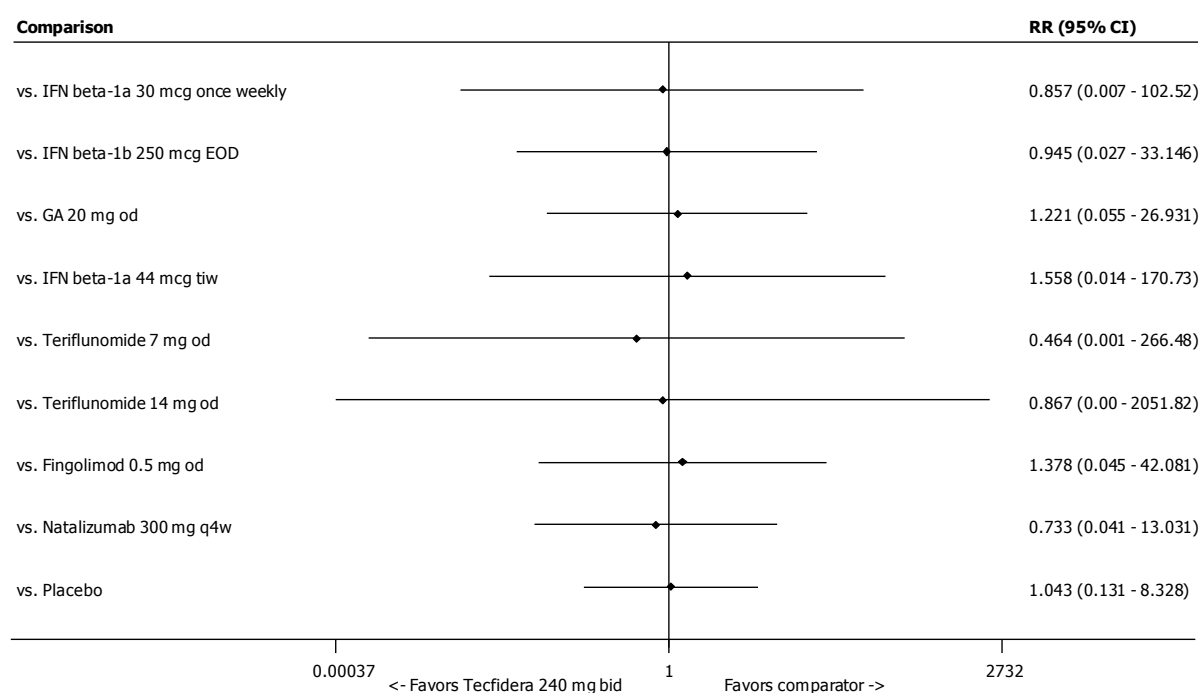
3.2.15.2.5 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy fumaranem dimetylu a poszczególnymi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia:

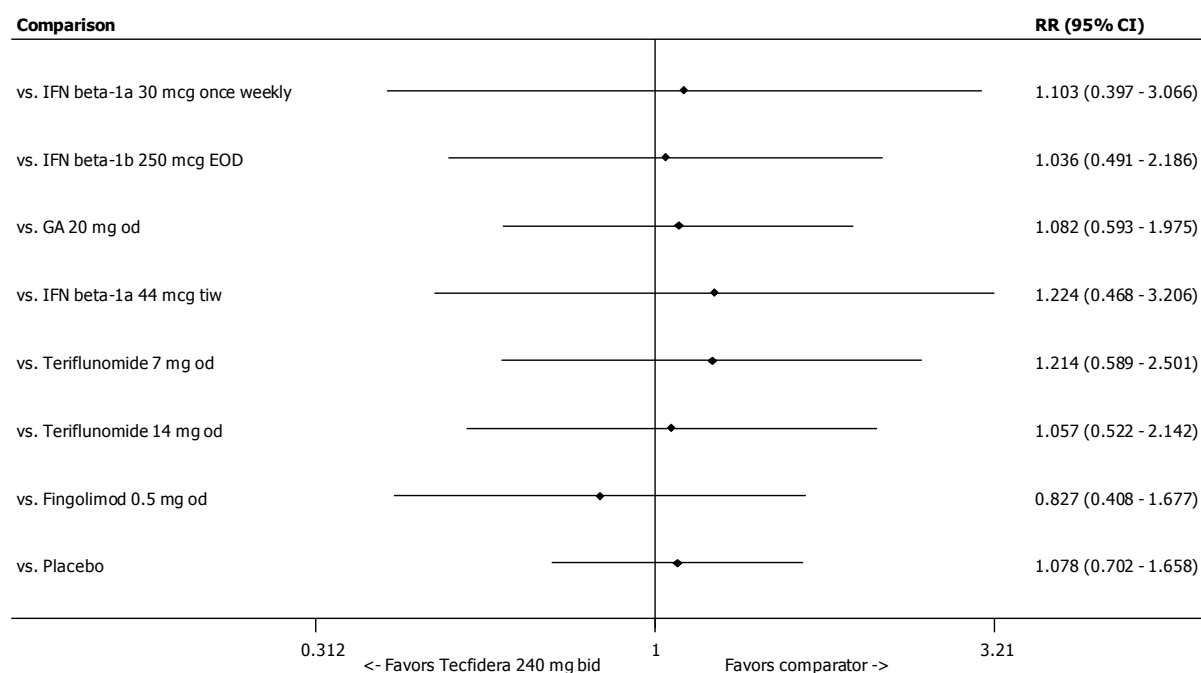
- bólu stawów (Ryc. 44),
- bólu pleców (Ryc. 45).

Dane jednostkowe dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono w Tab. 89.

Ryc. 44. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: ból stawów.



Ryc. 45. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: ból pleców.



Tab. 89. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

Badanie	Grupa	N	n
ból stawów			
AFFIRM	natalizumab	627	119
	placebo	312	44
BEYOND	octan glatirameru	445	49
	IFN beta-1b	888	121
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	20
	octan glatirameru	351	17
	placebo	363	26
DEFINE	fumaran dimetylu	410	46
	placebo	408	39
FREEDOMS	fingolimod	425	30
	placebo	418	33
REGARD	octan glatirameru	375	22
	IFN beta-1a 44 µg	381	18
O'Connor 2006	placebo	61	2
	teryflunomid 14 mg	57	4
	teryflunomid 7 mg	61	8

Badanie	Grupa	N	n
TRANSFORMS	fingolimod	429	12
	IFN beta-1a 30 µg	431	24
ból pleców			
BEYOND	octan glatirameru	445	51
	IFN beta-1b	888	103
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	35
	octan glatirameru	351	32
	placebo	363	33
DEFINE	fumaran dimetylu	410	59
	placebo	408	57
FREEDOMS	fingolimod	425	50
	placebo	418	29
O'Connor 2006	placebo	61	4
	teryflunomid 14 mg	57	8
	teryflunomid 7 mg	61	5
REGARD	octan glatirameru	375	26
	IFN beta-1a 44 µg	381	25
TEMSO	placebo	360	47
	teryflunomid 14 mg	358	41
	teryflunomid 7 mg	368	39
TRANSFORMS	fingolimod	429	26
	IFN beta-1a 30 µg	431	23

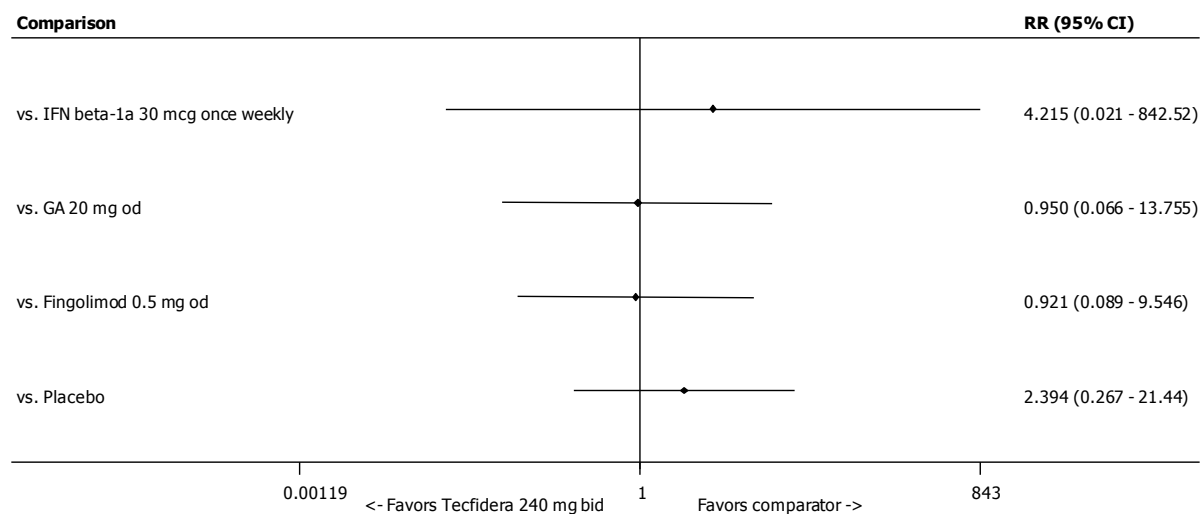
3.2.15.2.6 Zaburzenia serca

Metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy fumaranem dimetylu a poszczególnymi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia:

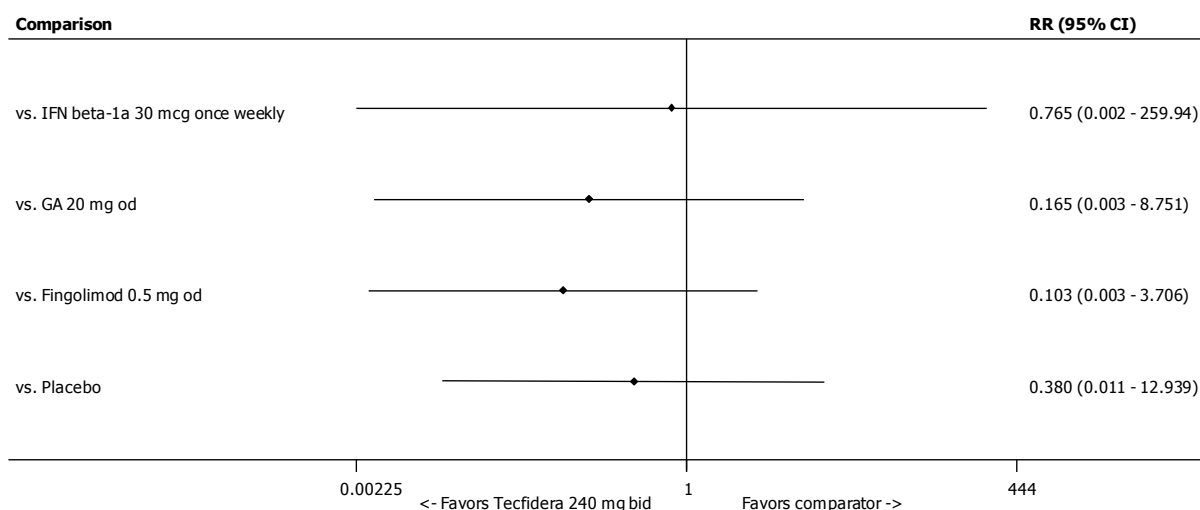
- bloku przewodnictwa przedsionkowo-komorowego o pierwszym stopniu nasilenia (Ryc. 46),
- bradykardii (Ryc. 47).

Dane jednostkowe dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono w Tab. 90.

Ryc. 46. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: blok przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (pierwszy stopień nasilenia).



Ryc. 47. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: bradykardia.



Tab. 90. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń serca.

Badanie	Grupa	N	n
blok przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (pierwszy stopień nasilenia)			
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	2
	octan glatirameru	351	2
	placebo	363	0
DEFINE	fumaran dimetylu	410	3
	placebo	408	1
FREEDOMS	fingolimod	425	2

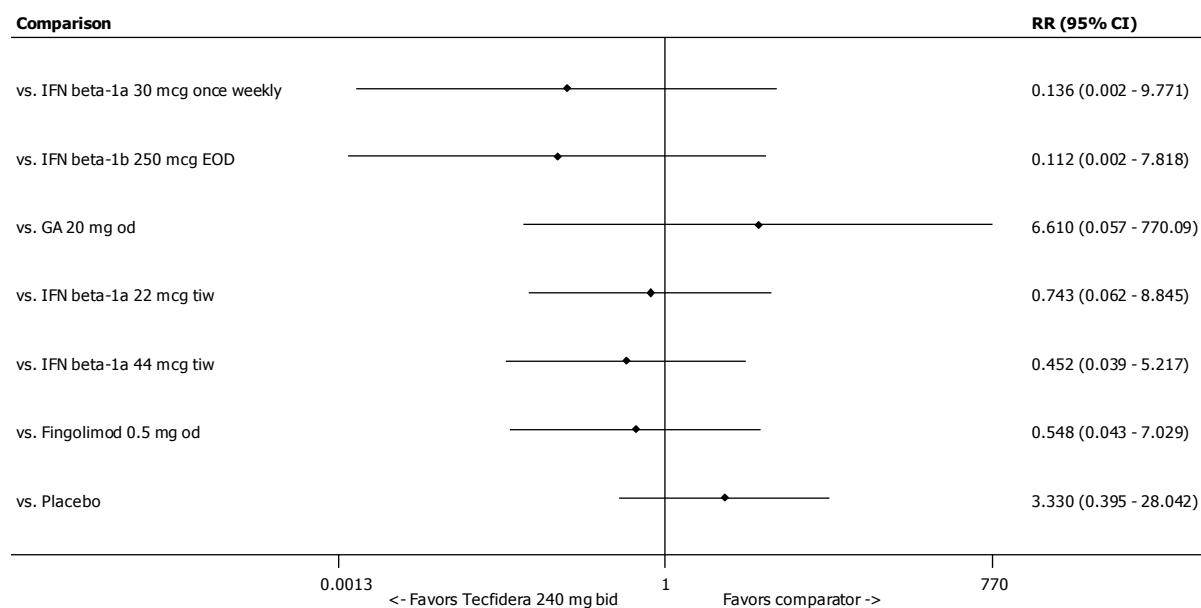
Badanie	Grupa	N	n
	placebo	418	2
FREEDOMS II	fingolimod	358	20
	placebo	355	7
Saida 2012	fingolimod	57	1
	placebo	57	0
TRANSFORMS	fingolimod	429	1
	IFN beta-1a 30 µg	431	0
bradykardia			
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	0
	octan glatirameru	351	2
	placebo	363	0
DEFINE	fumaran dimetylu	410	0
	placebo	408	1
FREEDOMS	fingolimod	425	9
	placebo	418	3
FREEDOMS II	fingolimod	358	3
	placebo	355	1
Saida 2012	fingolimod	57	3
	placebo	57	0
TRANSFORMS	fingolimod	429	2
	IFN beta-1a 30 µg	431	0

3.2.15.2.7 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy fumaranem dimetylu a poszczególnymi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia leukopenii (Ryc. 48).

Dane jednostkowe dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono w Tab. 91.

Ryc. 48. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: leukopenia.



Tab. 91. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń krwi i układu chłonnego.

Badanie	Grupa	N	n
leukopenia			
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	3
	octan glatirameru	351	0
	placebo	363	0
DEFINE	fumaran dimetylu	410	4
	placebo	408	1
FREEDOMS	fingolimod	425	12
	placebo	418	1
FREEDOMS II	fingolimod	358	3
	placebo	355	0
INCOMIN	IFN beta-1a 30 µg	88	10
	IFN beta-1b	94	13
PRISMS	IFN beta-1a 22 µg	189	25
	IFN beta-1a 44 µg	184	40
	placebo	187	7
Saida 2012	fingolimod	57	1
	placebo	57	0

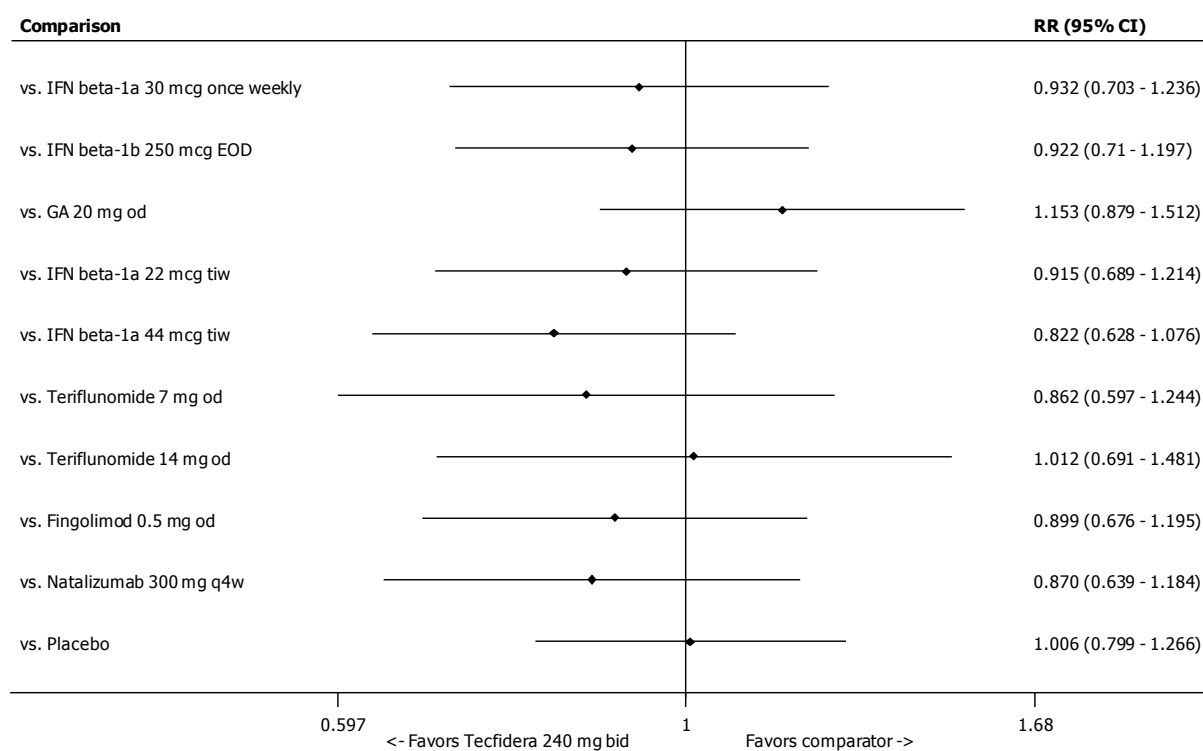
3.2.15.2.8 Zaburzenia układu nerwowego

Metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy fumaranem dimetylu a poszczególnymi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia:

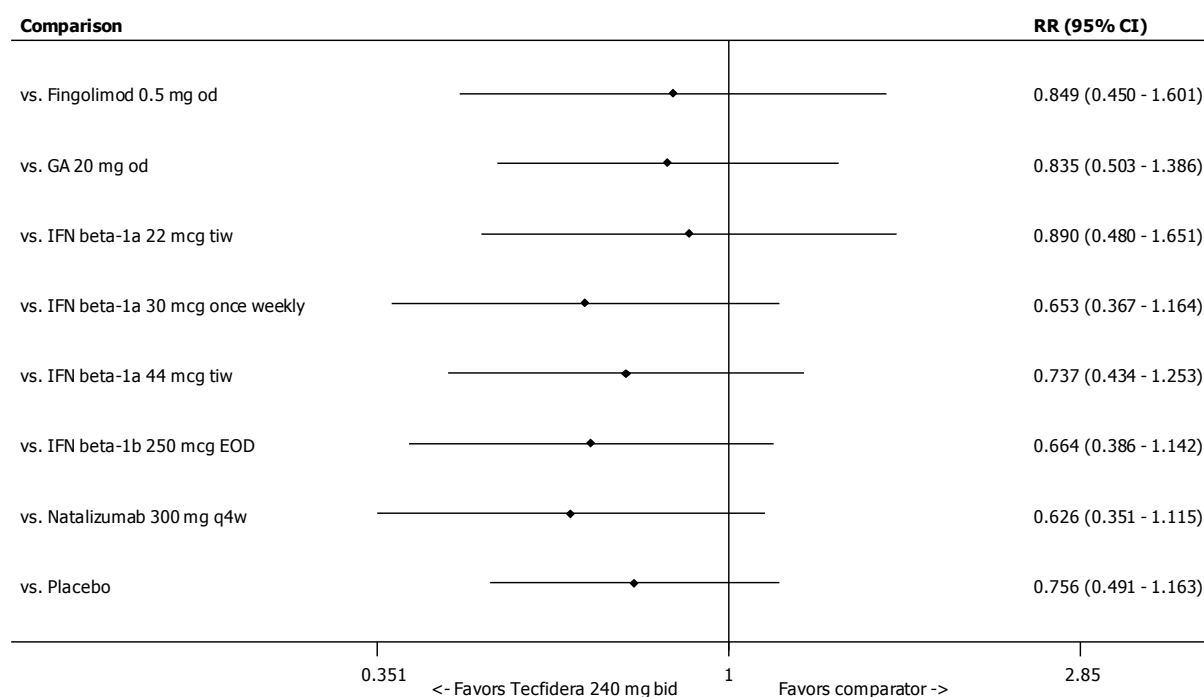
- bólu głowy (Ryc. 49),
- depresji (Ryc. 50).

Dane jednostkowe dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono w Tab. 92.

Ryc. 49. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: ból głowy.



Ryc. 50. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: depresja.



Tab. 92. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń układu nerwowego.

Badanie	Grupa	N	n
ból głowy			
AFFIRM	natalizumab	627	238
	placebo	312	103
BEYOND	octan glatirameru	445	122
	IFN beta-1b	888	280
Bornstein 1987	octan glatirameru	25	8
	placebo	23	9
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	52
	octan glatirameru	351	46
	placebo	363	49
DEFINE	fumaran dimetylu	410	81
	placebo	408	80
FREEDOMS	fingolimod	425	107
	placebo	418	96
FREEDOMS II	fingolimod	358	83
	placebo	355	77
IFNB MS	IFN beta-1b	96	79

Badanie	Grupa	N	n
	placebo	79	61
IMPROVE	IFN beta-1a 44 µg	120	37
	placebo	60	10
INCOMIN	IFN beta-1a 30 µg	88	6
	IFN beta-1b	94	15
Kappos 2010	IFN beta-1a 30 µg	54	5
	placebo	54	3
MSCRG	IFN beta-1a 30 µg	158	106
	placebo	143	82
O'Connor 2006	placebo	61	16
	teryflunomid 14 mg	57	12
	teryflunomid 7 mg	61	15
PRISMS	IFN beta-1a 22 µg	189	123
	IFN beta-1a 44 µg	184	129
	placebo	187	118
REGARD	octan glatirameru	375	35
	IFN beta-1a 44 µg	381	74
Saida 2012	fingolimod	57	5
	placebo	57	4
TEMPO	placebo	360	64
	teryflunomid 14 mg	358	67
	teryflunomid 7 mg	368	81
TRANSFORMS	fingolimod	429	99
	IFN beta-1a 30 µg	431	88
Wroe 2005	IFN beta-1b	65	33
	placebo	33	10
depresja			
AFFIRM	natalizumab	627	119
	placebo	312	50
BEYOND	octan glatirameru	445	64
	IFN beta-1b	888	151
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	24
	octan glatirameru	351	30
	placebo	363	35

Badanie	Grupa	N	n
DEFINE	fumaran dimetylu	410	29
	placebo	408	33
EVIDENCE	IFN beta-1a 30 µg	337	61
	IFN beta-1a 44 µg	339	58
FREEDOMS	fingolimod	425	33
	placebo	418	28
IFNB MS	IFN beta-1b	96	23
	placebo	79	15
INCOMIN	IFN beta-1a 30 µg	88	18
	IFN beta-1b	94	18
PRISMS	IFN beta-1a 22 µg	189	40
	IFN beta-1a 44 µg	184	44
	placebo	187	52
REGARD	octan glatirameru	375	22
	IFN beta-1a 44 µg	381	30
TRANSFORMS	fingolimod	429	21
	IFN beta-1a 30 µg	431	32

3.2.15.2.9 Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane podczas badań klinicznych i badania diagnostyczne

Metaanaliza sieciowa wykazała, że stosowanie fumaranu dimetylu wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zaczerwienienia skóry (ang. *Flushing*) w porównaniu z (Ryc. 51):

- octanem glatirameru (RR=8,25; 95%CI: 2,91; 23,42),
- placebo (RR=9,04; 95%CI: 4,24; 19,27).

Ryzyko wystąpienia podwyższonego poziomu ALT było istotnie mniejsze podczas stosowania fumaranu dimetylu w porównaniu z (Ryc. 52):

- interferonem beta-1b 250 µg (RR=0,38; 95%CI: 0,19; 0,76),
- interferonem beta-1a 22 µg (RR=0,35; 95%CI: 0,17; 0,72),
- interferonem beta-1a 44 µg (RR=0,29; 95%CI: 0,15; 0,54),
- fingolimodem (RR=0,36; 95%CI: 0,19; 0,69).

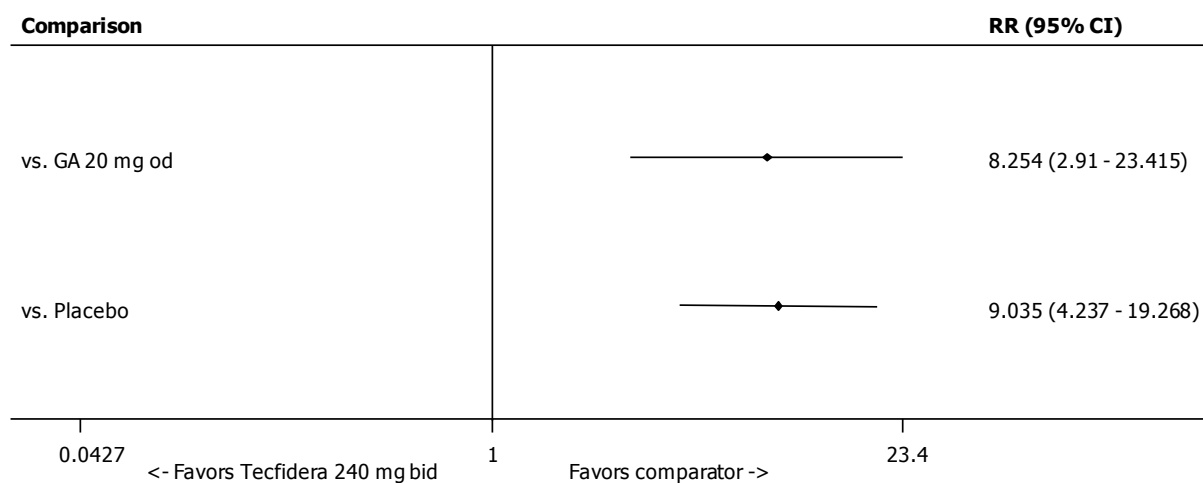
Metaanaliza sieciowa wykazała, że ryzyko wystąpienia objawów grypopodobnych było istotnie większe podczas stosowania fumaranu dimetylu w porównaniu z fingolimodem (RR=4,79; 95%CI: 1,52; 15,06; Ryc. 53).

Metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy fumaranem dimetylu w porównaniu z poszczególnymi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia:

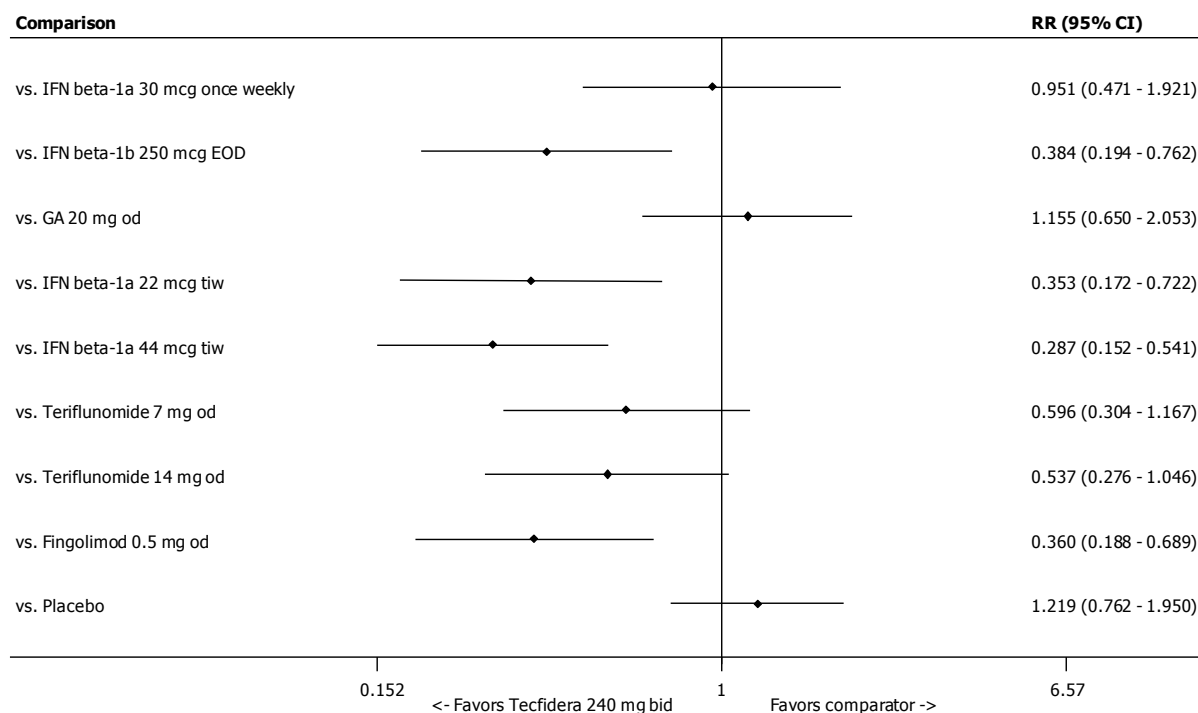
- bólu w klatce piersiowej (Ryc. 54),
- kaszlu (Ryc. 55),
- zmęczenia (Ryc. 56),
- bólu kończyn (Ryc. 57).

Dane jednostkowe dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono w Tab. 93.

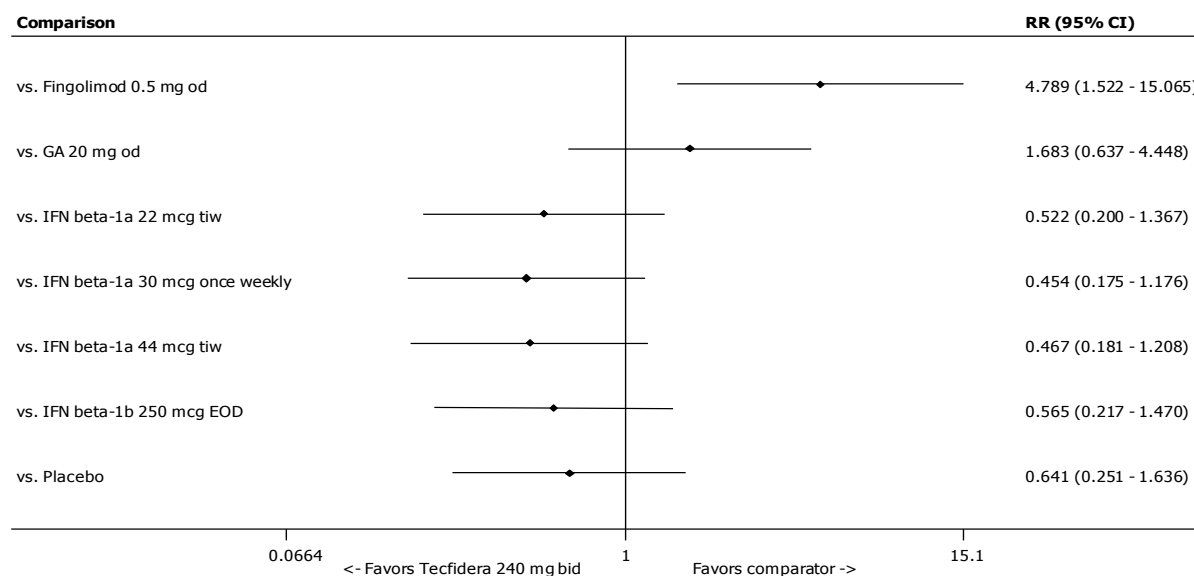
Ryc. 51. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: zaczerwienienie skóry (ang. *flushing*).



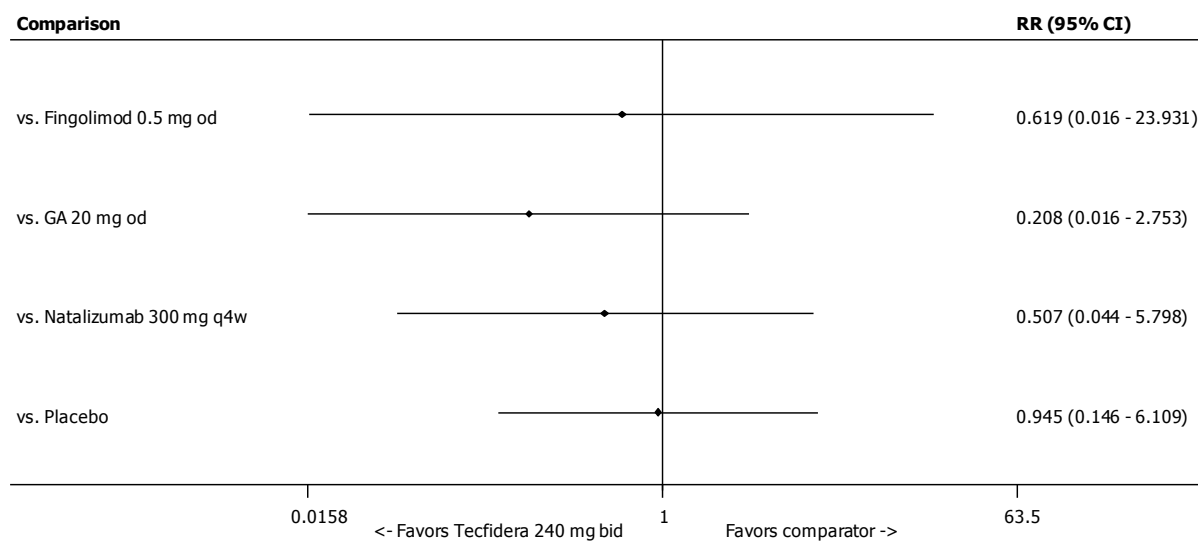
Ryc. 52. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: podwyższony poziom ALT.



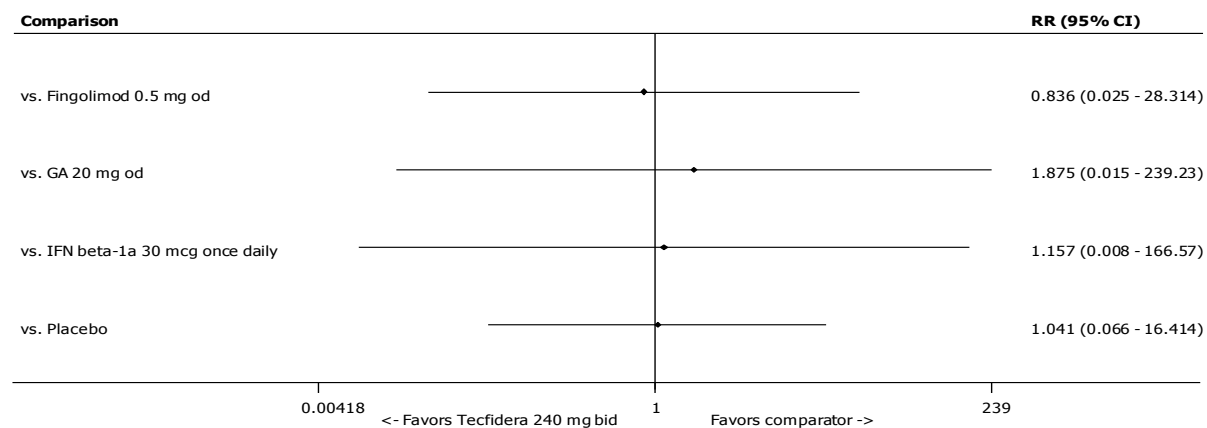
Ryc. 53. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: objawy grypopodobne.



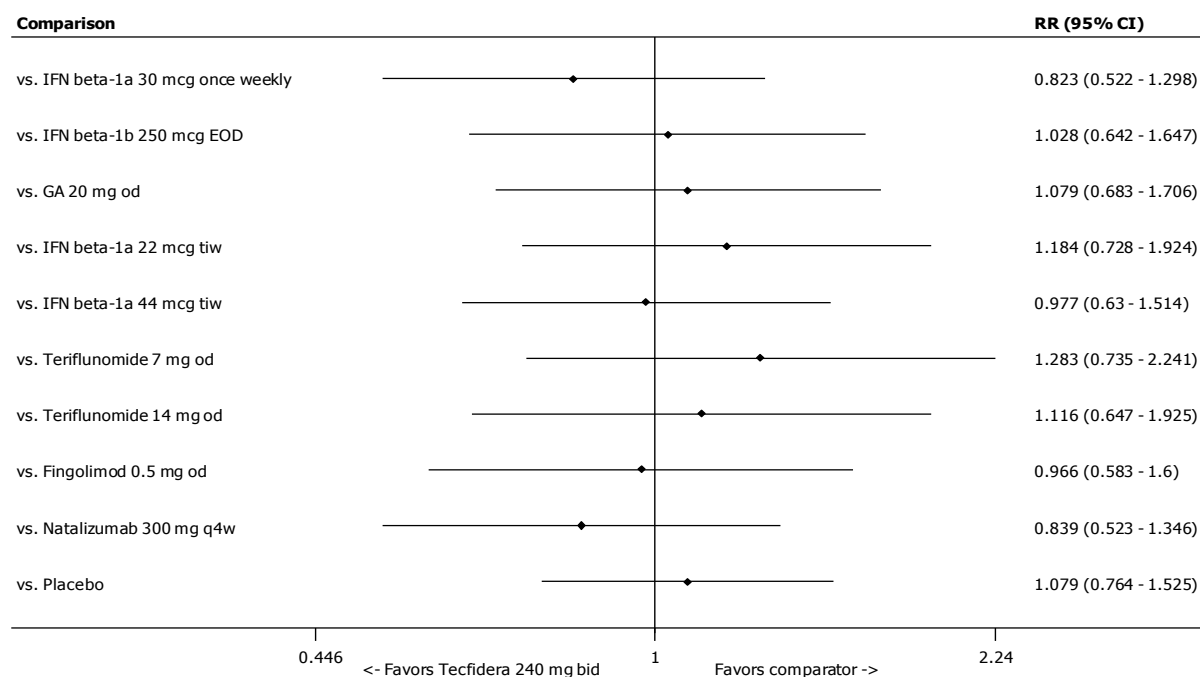
Ryc. 54. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: ból w klatce piersiowej.



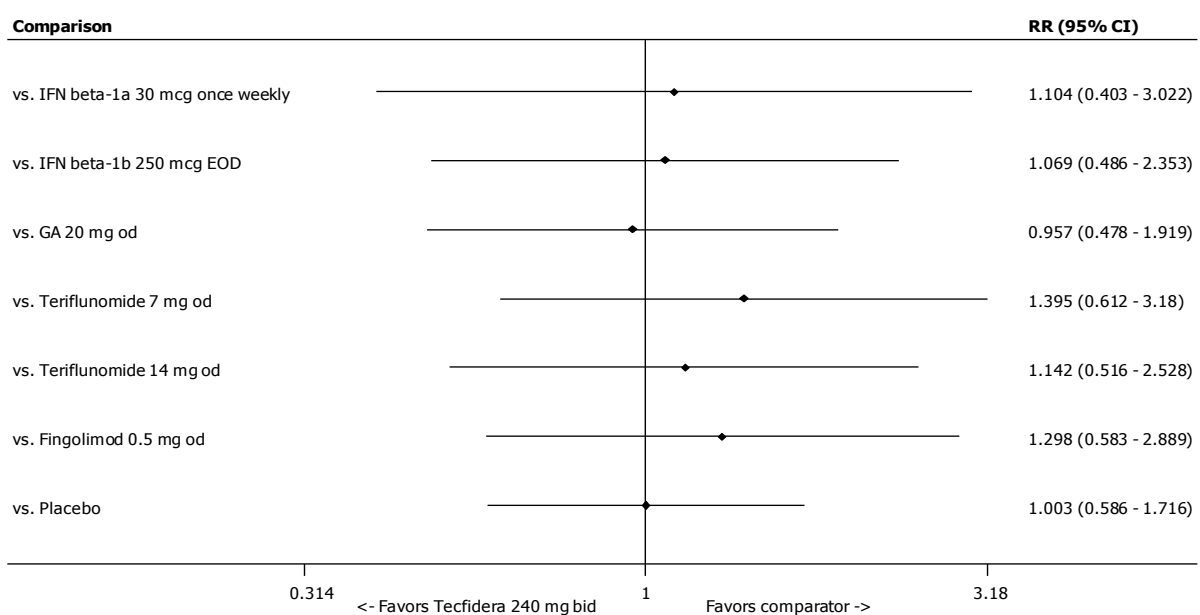
Ryc. 55. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: kaszel.



Ryc. 56. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: zmęczenie.



Ryc. 57. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: ból kończyn.



Tab. 93. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń ogólnych i badań diagnostycznych.

Badanie	Grupa	N	n
zaczerwienienie twarzy (ang. <i>flushing</i>)			
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	110
	octan glatirameru	351	6
	placebo	363	13
COPOLYMER	octan glatirameru	125	13
	placebo	126	2
DEFINE	fumaran dimetylu	410	154
	placebo	408	20
podwyższony poziom ALT			
BEYOND	octan glatirameru	445	16
	IFN beta-1b	888	99
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	16
	octan glatirameru	351	20
	placebo	363	25
DEFINE	fumaran dimetylu	410	29
	placebo	408	13
EVIDENCE	IFN beta-1a 30 µg	337	17
	IFN beta-1a 44 µg	339	44
FREEDOMS	fingolimod	425	36
	placebo	418	7
FREEDOMS II	fingolimod	358	25
	placebo	355	8
IFNB MS	IFN beta-1b	124	14
	placebo	123	5
MSCRG	IFN beta-1a 30 µg	158	8
	placebo	143	7
O'Connor 2006	placebo	61	6
	teryflunomid 14 mg	57	7
	teryflunomid 7 mg	61	10
PRISMS	IFN beta-1a 22 µg	189	38
	IFN beta-1a 44 µg	184	50
	placebo	187	7

Badanie	Grupa	N	n
REGARD	octan glatirameru	375	5
	IFN beta-1a 44 µg	381	21
TEMSO	placebo	360	24
	teryflunomid 14 mg	358	51
	teryflunomid 7 mg	368	44
TRANSFORMS	fingolimod	429	28
	IFN beta-1a 30 µg	431	8
objawy grypopodobne			
BEYOND	octan glatirameru	445	108
	IFN beta-1b	888	527
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	2
	octan glatirameru	351	3
	placebo	363	0
DEFINE	fumaran dimetylu	410	8
	placebo	408	11
EVIDENCE	IFN beta-1a 30 µg	337	179
	IFN beta-1a 44 µg	339	153
IFNB MS	IFN beta-1b	96	55
	placebo	79	45
IMPROVE	IFN beta-1a 44 µg	120	64
	placebo	60	11
INCOMIN	IFN beta-1a 30 µg	88	68
	IFN beta-1b	94	72
MSCRG	IFN beta-1a 30 µg	158	96
	placebo	143	57
PRISMS	IFN beta-1a 22 µg	189	106
	IFN beta-1a 44 µg	184	109
	placebo	187	95
REGARD	octan glatirameru	375	5
	IFN beta-1a 44 µg	381	119
TRANSFORMS	fingolimod	429	15
	IFN beta-1a 30 µg	431	159
ból w klatce piersiowej			
AFFIRM	natalizumab	627	31
	placebo	312	9
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	1

Badanie	Grupa	N	n
	octan glatirameru	351	3
	placebo	363	0
COPOLYMER	octan glatirameru	125	13
	placebo	126	2
DEFINE	fumaran dimetylu	410	8
	placebo	408	10
FREEDOMS	fingolimod	425	4
	placebo	418	2
kaszel			
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	16
	octan glatirameru	351	9
	placebo	363	17
DEFINE	fumaran dimetylu	410	22
	placebo	408	18
FREEDOMS	fingolimod	425	43
	placebo	418	34
TRANSFORMS	fingolimod	429	20
	IFN beta-1a 30 µg	431	16
zmęczenie			
AFFIRM	natalizumab	627	169
	placebo	312	66
BEYOND	octan glatirameru	445	95
	IFN beta-1b	888	193
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	37
	octan glatirameru	351	30
	placebo	363	33
DEFINE	fumaran dimetylu	410	57
	placebo	408	54
EVIDENCE	IFN beta-1a 30 µg	337	81
	IFN beta-1a 44 µg	339	64
FREEDOMS	fingolimod	425	48
	placebo	418	45
INCOMIN	IFN beta-1a 30 µg	88	52
	IFN beta-1b	94	45
O'Connor 2006	placebo	61	10

Badanie	Grupa	N	n
	teryflunomid 14 mg	57	7
	teryflunomid 7 mg	61	6
PRISMS	IFN beta-1a 22 µg	189	62
	IFN beta-1a 44 µg	184	75
	placebo	187	67
TEMSO	placebo	360	51
	teryflunomid 14 mg	358	52
	teryflunomid 7 mg	368	47
TRANSFORMS	fingolimod	429	44
	IFN beta-1a 30 µg	431	45
ból kończyn			
BEYOND	octan glatirameru	445	57
	IFN beta-1b	888	95
CONFIRM	fumaran dimetylu	359	21
	octan glatirameru	351	21
	placebo	363	29
DEFINE	fumaran dimetylu	410	37
	placebo	408	29
FREEDOMS	fingolimod	425	28
	placebo	418	28
O'Connor 2006	placebo	61	2
	teryflunomid 14 mg	57	6
	teryflunomid 7 mg	61	7
TEMSO	placebo	360	47
	teryflunomid 14 mg	358	33
	teryflunomid 7 mg	368	26
TRANSFORMS	fingolimod	429	21
	IFN beta-1a 30 µg	431	28

3.2.15.3 Tolerancja leczenia

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy fumaranem dimetylu a poszczególnymi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia:

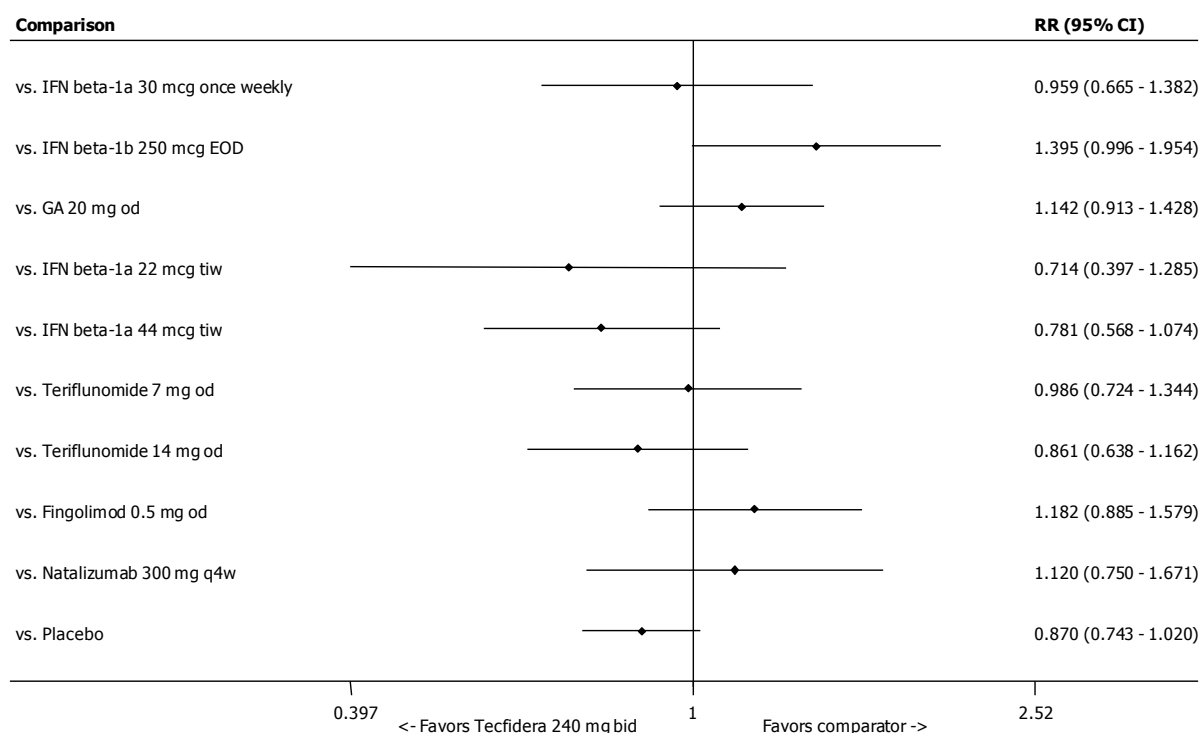
- przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (Ryc. 58),

- przerwania leczenia z powodu zgonu (Ryc. 59).

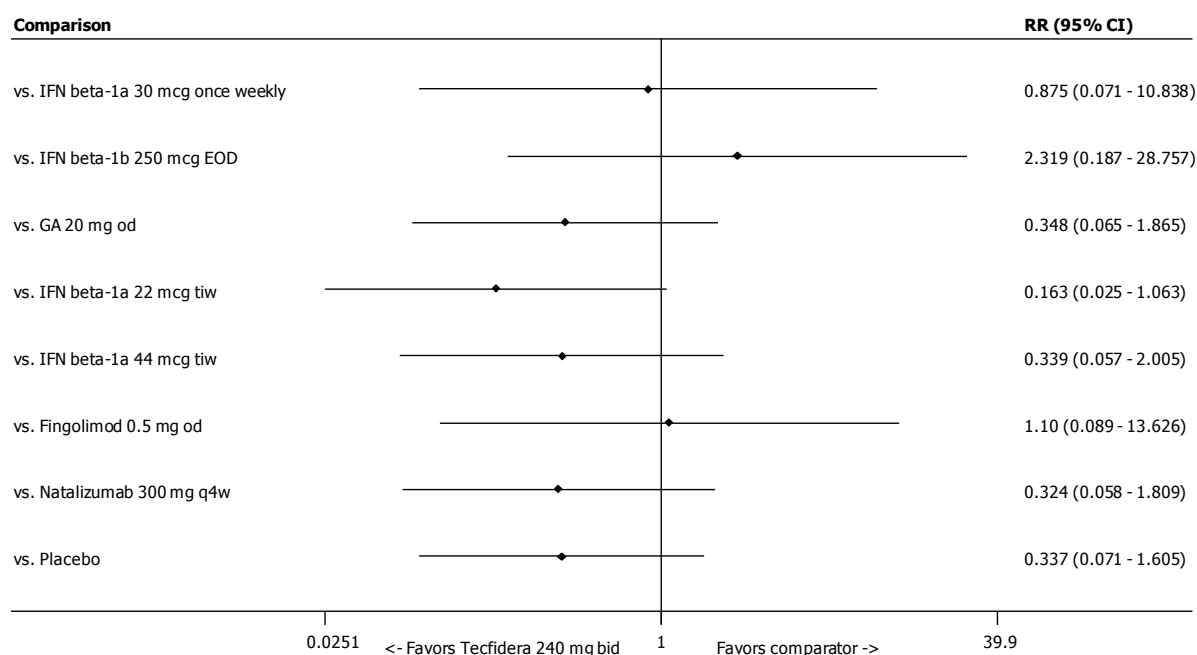
Metaanaliza sieciowa wykazała tendencję do większego ryzyka wystąpienia przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny w grupie fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1b (RR=1,40; 95%CI: 1,00; 1,94; Ryc. 58). Różnica pomiędzy fumaranem dimetylu a komparatorami była bliska granicy istotności statystycznej.

Dane jednostkowe dotyczące analizowanych punktów końcowych przedstawiono w Tab. 94.

Ryc. 58. Podsumowanie metaanalizy sieciowej tolerancji fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: przerwanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny.



Ryc. 59. Podsumowanie metaanalizy sieciowej tolerancji fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: przerwanie leczenia z powodu zgonu.



Tab. 94. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących tolerancji leczenia.

Badanie	Grupa	N	n
przerwanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny			
AFFIRM	natalizumab	627	76
	placebo	315	49
BECOME	octan glatirameru	39	8
	IFN beta-1b	36	11
BEYOND	octan glatirameru	448	74
	IFN beta-1b	897	113
CONFIRM	fumaran dimetylu	362	109
	octan glatirameru	360	96
	placebo	363	129
DEFINE	fumaran dimetylu	411	127
	placebo	410	145
European/ Canadian GA	octan glatirameru	119	7
	placebo	120	7
EVIDENCE	IFN beta-1a 30 µg	338	32
	IFN beta-1a 44 µg	339	40
FREEDOMS	fingolimod	425	80
	placebo	418	115

Badanie	Grupa	N	n
IMPROVE	IFN beta-1a 44 µg	120	8
	placebo	60	3
INCOMIN	IFN beta-1a 30 µg	92	19
	IFN beta-1b	96	11
O'Connor 2006	placebo	61	3
	teryflunomid 14 mg	57	12
	teryflunomid 7 mg	61	3
PRISMS	IFN beta-1a 22 µg	189	22
	IFN beta-1a 44 µg	184	19
	placebo	187	17
REGARD	octan glatirameru	378	54
	IFN beta-1a 44 µg	386	85
Saida 2012	fingolimod	57	9
	placebo	57	6
TEMSo	placebo	363	104
	teryflunomid 14 mg	359	96
	teryflunomid 7 mg	366	92
TRANSFORMS	fingolimod	431	46
	IFN beta-1a 30 µg	435	55
Wroe 2005	IFN beta-1b	65	3
	placebo	33	0
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych			
BEYOND	octan glatirameru	448	8
	IFN beta-1b	897	13
CONFIRM	fumaran dimetylu	362	36
	octan glatirameru	360	27
	placebo	363	21
DEFINE	fumaran dimetylu	411	61
	placebo	410	22
European/ Canadian GA	octan glatirameru	119	3
	placebo	120	2
EVIDENCE	IFN beta-1a 30 µg	338	18
	IFN beta-1a 44 µg	339	19
FREEDOMS	fingolimod	425	38

Badanie	Grupa	N	n
	placebo	418	32
FREEDOMS II	fingolimod	358	35
	placebo	355	27
INCOMIN	IFN beta-1a 30 µg	92	1
	IFN beta-1b	96	5
MSCRG	IFN beta-1a 30 µg	158	7
	placebo	143	2
O'Connor 2006	placebo	61	3
	teryflunomid 14 mg	57	8
	teryflunomid 7 mg	61	3
PRISMS	IFN beta-1a 22 µg	189	6
	IFN beta-1a 44 µg	184	9
	placebo	187	2
REGARD	octan glatirameru	378	19
	IFN beta-1a 44 µg	386	23
Saida 2012	Fingolimod 0.5 mg od	57	6
	placebo	57	3
TEMSo trial	placebo	363	29
	teryflunomid 14 mg	359	38
	teryflunomid 7 mg	366	37
TRANSFORMS	fingolimod	431	27
	IFN beta-1a 30 µg	435	19
Wroe 2005	IFN beta-1b	65	2
	placebo	33	0
przerwanie leczenia z powodu zgonu			
AFFIRM	natalizumab	627	2
	placebo	315	0
BEYOND	octan glatirameru	448	1
	IFN beta-1b	897	0
CONFIRM	fumaran dimetylu	362	0
	octan glatirameru	360	1
	placebo	363	1
EVIDENCE	IFN beta-1a 30 µg	338	0
	IFN beta-1a 44 µg	339	1
FREEDOMS	fingolimod	425	0

Badanie	Grupa	N	n
	placebo	418	2
PRISMS	IFN beta-1a 22 µg	189	1
	IFN beta-1a 44 µg	184	0
	placebo	187	1

3.2.15.4 Zestawienie wyników metaanalizy sieciowej

Poniżej zestawiono tabelaryczne podsumowanie wyników metaanalizy sieciowej dotyczące skuteczności (Tab. 95) oraz bezpieczeństwa i tolerancji (Tab. 96, Tab. 97) leczenia fumaranem dimetylu.

Tab. 95. Zestawienie wyników metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami.

Komparator	Roczna częstość rzutów ARR (95%CI)	Roczna częstość rzutów wymagających leczenia sterydami ARR (95%CI)	Rzut choroby w trakcie 24 mies. terapii RR (95%CI)	Rzut choroby w trakcie 12 mies. terapii RR (95%CI)	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 mies. W trakcie 24 mies. terapii RR (95%CI)	Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 mies. W trakcie 24 mies. terapii RR (95%CI)	Zmiana w skali EDSS AD (95%CI)
IFN beta-1a 30 µg	0,679 (0,557; 0,826)	0,568 (0,392; 0,822)	0,619 (0,483; 0,794)	0,634 (0,098; 4,086)	-	0,356 (0,059; 2,156)	0,08 (-0,22; 0,37)
IFN beta-1b 250 µg	0,781 (0,646; 0,943)	0,738 (0,431; 1,264)	0,748 (0,613; 0,913)	0,826 (0,008; 80,443)	0,700 (0,406; 1,206)	0,870 (0,092; 8,229)	-0,53 (0,18; 0,88)
octan glatirameru	0,807 (0,677; 0,961)	0,810 (0,624; 1,051)	0,766 (0,637; 0,922)	0,809 (0,15; 4,379)	0,722 (0,483; 1,080)	0,812 (0,106; 6,209)	-0,02 (-0,28; 0,24)
IFN beta-1a 22 µg	0,734 (0,595; 0,905)	0,717 (0,522; 0,984)	0,713 (0,582; 0,874)	0,686 (0,154; 3,058)	0,820 (0,549; 1,225)	-	0,08 (-0,30; 0,46)
IFN beta-1a 44 µg	0,791 (0,656; 0,953)	0,874 (0,658; 1,161)	0,788 (0,646; 0,961)	0,785 (0,168; 3,674)	0,930 (0,616; 1,406)	0,882 (0,059; 13,254)	0,11 (-0,18; 0,41)
teryflunomid 7 mg	0,767 (0,610; 0,965)	-	0,745 (0,585; 0,949)	-	0,785 (0,492; 1,253)	-	-
teryflunomid 14 mg	0,773 (0,614; 0,974)	-	0,798 (0,623; 1,023)	-	0,840 (0,520; 1,355)	-	-
fingolimod	1,159 (0,948; 1,419)	1,279 (0,960; 1,703)	1,147 (0,93; 1,415)	1,089 (0,095; 12,522)	0,754 (0,503; 1,129)	0,780 (0,091; 6,693)	-0,03 (-0,43; 0,37)
natalizumab	1,535 (1,232; 1,913)	1,720 (1,251; 2,365)	1,20 (0,937; 1,536)	1,111 (0,183; 6,746)	1,088 (0,652; 1,817)	-	0,17 (-0,23; 0,57)
placebo	0,527 (0,450; 0,616)	0,530 (0,429; 0,653)	0,616 (0,522; 0,727)	0,558 (0,164; 1,896)	0,601 (0,431; 0,837)	0,474 (0,081; 2,787)	-0,19 (-0,42; 0,04)

Tab. 96. Zestawienie wyników metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami.

Komparator	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane RR (95%CI)	Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane RR (95%CI)	Ból brzucha RR (95%CI)	Podwyższony poziom ALT RR (95%CI)	Ból stawów RR (95%CI)	Blok przewodnictwa przedsionkowo-komorowego RR (95%CI)	Ból pleców RR (95%CI)	Bradykardia RR (95%CI)
IFN beta-1a 30 µg	0,951 (0,879; 1,03)	1,23 (0,639; 2,368)	-	0,951 (0,471; 1,921)	0,857 (0,007; 102,52)	4,215 (0,021; 842,52)	1,103 (0,397; 3,066)	0,765 (0,002; 259,94)
IFN beta-1b 250 µg	-	-	-	0,384 (0,194; 0,762)	0,945 (0,027; 33,146)		1,036 (0,491; 2,186)	
octan glatirameru	1,084 (1,014; 1,158)	1,01 (0,719; 1,419)	6,962 (0,009; 5223,97)	1,155 (0,65; 2,053)	1,221 (0,055; 26,931)	0,95 (0,066; 13,755)	1,082 (0,593; 1,975)	0,165 (0,003; 8,751)
IFN beta-1a 22 µg	-	-	-	0,353 (0,172; 0,722)		-	-	-
IFN beta-1a 44 µg	0,55 (0,357; 0,847)	1,001 (0,518; 1,937)	-	0,287 (0,152; 0,541)	1,558 (0,014; 170,73)		1,224 (0,468; 3,206)	
teryflunomid 7 mg	1,001 (0,922; 1,086)	0,805 (0,501; 1,293)	-	0,596 (0,304; 1,167)	0,464 (0,001; 266,48)		1,214 (0,589; 2,501)	
teryflunomid 14 mg	0,983 (0,907; 1,064)	0,695 (0,438; 1,103)	-	0,537 (0,276; 1,046)	0,867 (0; 2051,82)		1,057 (0,522; 2,142)	
fingolimod	1,004 (0,961; 1,05)	0,923 (0,632; 1,349)	-	0,36 (0,188; 0,689)	1,378 (0,045; 42,081)	0,921 (0,089; 9,546)	0,827 (0,408; 1,677)	0,103 (0,003; 3,706)
natalizumab	1,031 (0,978; 1,087)	1,035 (0,699; 1,532)	1,568 (0,053; 46,558)		0,733 (0,041; 13,031)		-	-
placebo	1,02 (0,986; 1,055)	0,845 (0,662; 1,08)	1,865 (0,175; 19,895)	1,219 (0,762; 1,95)	1,043 (0,131; 8,328)	2,394 (0,267; 21,44)	1,078 (0,702; 1,658)	0,38 (0,011; 12,939)

Cd. Tab. 96. Zestawienie wyników metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami.

Komparator	Ból w klatce piersiowej RR (95%CI)	Kaszel RR (95%CI)	Depresja RR (95%CI)	Biegunka RR (95%CI)	Zmęczenie RR (95%CI)	Zaczerwienienie skóry* RR (95%CI)	Objawy grypopodobne RR (95%CI)	Nieżyt żołądka i jelit RR (95%CI)	Ból głowy RR (95%CI)
IFN beta-1a 30 µg	-	1,157 (0,008; 166,57)	0,653 (0,367; 1,164)	1,133 (0,606; 2,119)	0,823 (0,522; 1,298)	-	0,454 (0,175; 1,176)		0,932 (0,703; 1,236)
IFN beta-1b 250 µg	-	-	0,664 (0,386; 1,142)	-	1,028 (0,642; 1,647)	-	0,565 (0,217; 1,47)		0,922 (0,71; 1,197)
octan glatirameru	0,208 (0,016; 2,753)	1,875 (0,015; 239,23)	0,835 (0,503; 1,386)	2,887 (1,372; 6,076)	1,079 (0,683; 1,706)	8,254 (2,91; 23,415)	1,683 (0,637; 4,448)	2,577 (0,005; 1427,57)	1,153 (0,879; 1,512)
IFN beta-1a 22 µg	-	-	0,89 (0,48; 1,651)	-	1,184 (0,728; 1,924)	-	0,522 (0,2; 1,367)	-	0,915 (0,689; 1,214)
IFN beta-1a 44 µg	-	-	0,737 (0,434; 1,253)	-	0,977 (0,63; 1,514)	-	0,467 (0,181; 1,208)		0,822 (0,628; 1,076)
teryflunomid 7 mg	-	-	-	0,831 (0,464; 1,488)	1,283 (0,735; 2,241)	-	-	-	0,862 (0,597; 1,244)
teryflunomid 14 mg	-	-	-	0,669 (0,38; 1,179)	1,116 (0,647; 1,925)	-	-	-	1,012 (0,691; 1,481)
fingolimod	0,619 (0,016; 23,931)	0,836 (0,025; 28,314)	0,849 (0,45; 1,601)	0,902 (0,525; 1,553)	0,966 (0,583; 1,6)	-	4,789 (1,522; 15,065)		0,899 (0,676; 1,195)
natalizumab	0,507 (0,044; 5,798)	-	0,626 (0,351; 1,115)	-	0,839 (0,523; 1,346)	-	-	1,106 (0,022; 55,99)	0,87 (0,639; 1,184)
placebo	0,945 (0,146; 6,109)	1,041 (0,066; 16,414)	0,756 (0,491; 1,163)	1,343 (0,95; 1,899)	1,079 (0,764; 1,525)	9,035 (4,237; 19,268)	0,641 (0,251; 1,636)	1,425 (0,076; 26,798)	1,006 (0,799; 1,266)
* ang. Flushing									

Cd. Tab. 96. Zestawienie wyników metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami.

Komparator	Grypa RR (95%CI)	Leukopenia RR (95%CI)	Zakażenie dolnych dróg oddechowych RR (95%CI)	Nudności RR (95%CI)	Ból kończyn RR (95%CI)	Świąd RR (95%CI)	Wysypka RR (95%CI)	Zakażenie dróg moczowych RR (95%CI)
IFN beta-1a 30 µg	0,552 (0,227; 1,34)	0,136 (0,002; 9,771)	-	1,224 (0,745; 2,009)	1,104 (0,403; 3,022)	-	7,24 (0,373; 140,69)	2,17 (1,05; 4,485)
IFN beta-1b 250 µg	1,031 (0,422; 2,519)	0,112 (0,002; 7,818)	-	2,252 (1,194; 4,246)	1,069 (0,486; 2,353)	-	-	1,236 (0,71; 2,152)
octan glatirameru	1,143 (0,527; 2,483)	6,61 (0,057; 770,09)	0,444 (0,003; 58,951)	1,969 (1,173; 3,303)	0,957 (0,478; 1,919)	0,937 (0,309; 2,84)	2,427 (0,613; 9,607)	1,206 (0,794; 1,832)
IFN beta-1a 22 µg	-	0,743 (0,062; 8,845)	-	-	-	-	-	-
IFN beta-1a 44 µg	1,469 (0,464; 4,647)	0,452 (0,039; 5,217)	-	2,243 (1,034; 4,868)	-	-	1,206 (0,086; 16,852)	1,829 (0,811; 4,125)
teryflunomid 7 mg	0,938 (0,389; 2,265)	-	-	1,148 (0,622; 2,12)	1,395 (0,612; 3,18)	1,589 (0,19; 13,296)	-	1,392 (0,758; 2,556)
teryflunomid 14 mg	0,722 (0,31; 1,68)	-	-	0,752 (0,423; 1,337)	1,142 (0,516; 2,528)	2,01 (0,218; 18,546)	-	1,065 (0,6; 1,889)
ingolimod	0,667 (0,336; 1,326)	0,548 (0,043; 7,029)	0,199 (0,008; 5,185)	1,194 (0,769; 1,853)	1,298 (0,583; 2,889)	-	3,51 (0,086; 143,08)	1,46 (0,935; 2,279)
natalizumab	0,774 (0,373; 1,605)	-	0,304 (0,013; 7,234)	-	-	1,582 (0,22; 11,387)	1,807 (0,489; 6,682)	0,873 (0,54; 1,412)
placebo	0,887 (0,512; 1,536)	3,33 (0,395; 28,042)	0,329 (0,015; 7,297)	1,441 (1,017; 2,042)	1,003 (0,586; 1,716)	3,027 (1,15; 7,965)	2,262 (0,873; 5,864)	1,107 (0,804; 1,523)

Tab. 97. Zestawienie wyników metaanalizy sieciowej tolerancji terapii fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami.

Komparator	Przerwanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny RR (95%CI)	Przerwanie leczenia z powodu zgonu RR (95%CI)
IFN beta-1a 30 µg	0,959 (0,665; 1,382)	0,875 (0,071; 10,838)
IFN beta-1b 250 µg	1,395 (0,996; 1,954)	2,319 (0,187; 28,757)
octan glatirameru	1,142 (0,913; 1,428)	0,348 (0,065; 1,865)
IFN beta-1a 22 µg	0,714 (0,397; 1,285)	0,163 (0,025; 1,063)
IFN beta-1a 44 µg	0,781 (0,568; 1,074)	0,339 (0,057; 2,005)
teryflunomid 7 mg	0,986 (0,724; 1,344)	-
teryflunomid 14 mg	0,861 (0,638; 1,162)	-
fingolimod	1,182 (0,885; 1,579)	1,1 (0,089; 13,626)
natalizumab	1,12 (0,75; 1,671)	0,324 (0,058; 1,809)
placebo	0,87 (0,743; 1,02)	0,337 (0,071; 1,605)

3.2.16 Informacje z EMA i FDA dotyczące bezpieczeństwa fumaranu dimetylu

W analizie problemu decyzyjnego przedstawiono zakres zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem fumaranu dimetylu podczas leczenia rzutowo-remisyjnej postaci MS.¹ W dniu 24.04.2014 przeszukano strony internetowe URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa fumaranu dimetylu, które zostały opublikowane po publikacji ChPL Tecfidera® przez EMA oraz FDA. Ponadto nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa fumaranu dimetylu na stronie internetowej URPL.

4 OGRANICZENIA ANALIZY

Do przeglądu systematycznego włączono 18 randomizowanych badań klinicznych. Dwa badania fumaranu dimetylu dotyczyły: porównania z placebo (DEFINE) oraz z placebo i octanem glatirameru (CONFIRM). Pozostałe 16 randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy wykorzystano do porównania pośredniego z octanem glatirameru, interferonem beta-1a i interferonem beta-1b przez wspólną referencję.

Badania zakwalifikowane do porównania bezpośredniego fumaranu dimetylu charakteryzowały się wysoką oceną w skali Jadad i otrzymały maksymalną liczbę punktów. Pozostałe badania dotyczące komparatorów, włączone do porównania pośredniego, otrzymały umiarkowaną ocenę wg Jadad (średnia ocena ze wszystkich badań wyniosła 4 pkt.). Obniżona ocena badań wynikała z braku opisu metody randomizacji (1 badanie), braku zaślepienia grup (5 badań), braku opisu metody zaślepienia (5 badań).

Ograniczeniem analizy jest przede wszystkim mała liczba badań dotyczących oceny fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Do przeglądu włączono dwa randomizowane badania kliniczne fumaranu dimetylu, w których udział wzięło łącznie 2664. Z analizy wykluczono łącznie z obu badań 761 pacjentów, którzy otrzymali fumaran dimetylu w dawce niezgodnej z zarejestrowaną do stosowania (240 mg TID). Do obu badań włączono podobną populację pacjentów a okres obserwacji w obu badaniach wyniósł 2 lata. Nie odnaleziono badań klinicznych fumaranu dimetylu o dłuższym okresie obserwacji. Niemniej przedłużona faza badań CONFIRM i DEFINE została rozpoczęta w 2009 roku z zaplanowanym 5-letnim okresem obserwacji (badanie ENDORSE, NCT00835770⁴³). Badanie to dostarczy dowodów dotyczących pełnego profilu bezpieczeństwa i skuteczności fumaranu dimetylu i umożliwi zidentyfikowanie działań niepożądanych ujawniających się w długim okresie obserwacji. W chwili obecnej dostępne są doniesienia konferencyjne przedstawiające wstępne wyniki bezpieczeństwa fumaranu dimetylu (patrz dyskusja, rozdział 5.4).

W każdym z badań fumaran dimetylu porównano z placebo a w badaniu CONFIRM dodatkowo z aktywnym komparatorem – octanem glatirameru. Badanie CONFIRM było zaprojektowane jako podwójnie zaślepiena próba kliniczna, jednak pacjenci otrzymujący octan glatirameru byli świadomi przydziału do aktywnego komparatora. W badaniu CONFIRM grupa z aktywnym komparatorem została uwzględniona w protokole badania, aby umożliwić porównanie oceny korzyści i ryzyka (ang. *Benefit risk assesment*) pomiędzy lekami. Badanie CONFIRM nie zostało zaprojektowane w celu wykrycia różnicy w skuteczności pomiędzy lekami a przeprowadzone porównanie miało charakter eksploracyjny.³⁸ Zaznaczyć należy, że mimo braku zaślepienia w grupie octanu glatirameru personel oceniający efekty leczenia był nieświadomy przydziału pacjentów do poszczególnych grup w tym grupy otrzymującej aktywny komparator.

Brak miar rozrzutu (SD) uniemożliwił przeprowadzenie metaanaliz dla danych dotyczących jakości życia. Ponadto w publikacjach źródłowych dla kwestionariuszy EQ-5D i wizualnej skali analogowej (VAS) wyniki przedstawiono w sposób jakościowy, nie ilościowy i tak też je przedstawiono w niniejszym przeglądzie systematycznym.

Brak badań, w których bezpośrednio porównano fumaran dimetylu z interferonem beta-1a lub interferonem beta-1a wymusił konieczność wykonania porównania pośredniego metodą Buchera (1997). Porównanie pośrednie jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założeń metody. W metodzie tej zakłada się, że populacje włączone do poszczególnych badań są porównywalne. W większości badań włączonych do porównania pośredniego włączono pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego z wyjątkiem badania BECOME, do którego włączano również pacjentów z zespołem klinicznie izolowanym (20%). Ponadto badania różniły się okresem obserwacji – w 8 badaniach wyniósł on 2 lata a w pozostałych był krótszy i wyniósł od 13 tyg. (Wroe 2005) do 96 tyg. (REGARD). Z tego powodu niemożliwe było porównanie wszystkich punktów końcowych. Porównano pośrednie ograniczono tylko do tych punktów końcowych, które oceniano po około 2 latach terapii.

Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu nie było możliwe dla niektórych punktów końcowych, przede wszystkim dotyczących radiologicznej oceny aktywności choroby. Wynikało to z różnej definicji punktów pomiędzy badaniami. Ponadto w większości badań nie przedstawiono wyników dotyczących wskaźnika rocznej częstości rzutów (ARR_{ratio}). Wówczas dane obliczano na podstawie opublikowanej całkowitej liczby rzutów pod dwóch latach terapii i osobolat terapii w analizowanych grupach. Dla badań, w których nie raportowano liczby rzutów i osobolat terapii, brakujące wyniki szacowano na podstawie danych zawartych w publikacjach źródłowych. W takim przypadku obliczone wartości ARR i ARR_{ratio} mogą być obarczone błędem wynikającym z braku pełnych informacji i przybliżonego oszacowania wyniku osobolat w danej grupie. Niemniej oszacowane wartości ARR_{ratio} dla komparatorów umożliwiły kumulowanie wyników z różnych badań i wykonanie porównania pośredniego z fumaranem dimetylu.

W ramach niniejszego przeglądu przedstawiono wyniki porównania skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru, interferonem beta-1a i beta-1b, natalizumabem, fingolimodem i teryflunomidem wykonane inną metodą analityczną – metodą porównania mieszanego (MTC – ang. *Mixed treatment comparison*). Analiza MTC została wykonana na podstawie przeglądu systematycznego dostępnych danych przez HERON Evidence Development na zlecenie firmy Biogen. Do analizy MTC włączono dane dotyczące fingolimodu, natalizumabu i teryflunomidu, które nie były komparatorami w niniejszym przeglądzie systematycznym. Ponadto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu pochodziły z pełnych raportów badań CONFIRM i DEFINE, w których opisano kompletne wyniki obu badań. Z tych powodów wyniki analizy MTC mogą się różnić od obliczonych w niniejszym przeglądzie systematycznym. Niemniej przedstawione wyniki analizy MTC umożliwiają pełne porównanie dostępnych danych klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z innymi lekami modyfikującymi

przebieg choroby stosowanymi nie tylko w I linii ale również w II linii terapii RRSM (natalizumabem i fingolimodem).

5 DYSKUSJA

5.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w porównaniu z placebo, octanem glatirameru, interferonem beta-1a i interferonem beta-1b w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją, spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących fumaran dimetylu z interferonem beta-1a i interferonem beta-1b wykonano porównania pośrednie metodą zaproponowaną przez Buchera (1997). Dodatkowo wykonano porównanie pośrednie fumaranu dimetylu z octanem glatirameru.

W celu pełnego porównania dostępnych danych klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby stosowanymi w I i II rzucie terapii RRSM przedstawiono wyniki analizy z wykorzystaniem metody porównania mieszane (MTC – ang. *Mixed treatment comparison*). Analiza MTC została przygotowana przez HERON Evidence Development na zlecenie firmy Biogen. W analizie MTC fumaran dimetylu porównano z placebo, octanem glatirameru, interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, natalizumabem, fingolimodem i teryflunomidem.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 18 randomizowanych badań klinicznych. Dwa badania fumaranu dimetylu dotyczyły porównania z: placebo (DEFINE) oraz z placebo i octanem glatirameru (CONFIRM). Pozostałe 16 randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy wykorzystano do porównania pośredniego z octanem glatirameru, interferonem beta-1a i interferonem beta-1b przez wspólną referencję.

W przeglądzie systematycznym skuteczność i bezpieczeństwo terapii fumaranem dimetylu w porównaniu do komparatorów oceniono po dwóch latach terapii. Dane dotyczące bezpieczeństwa dotyczyły całego horyzontu czasowego badań.

Badania zakwalifikowane do przeglądu i porównania bezpośredniego charakteryzowały się wysoką oceną w skali Jadad i otrzymały maksymalną liczbę punktów. Pozostałe badania włączone do porównania pośredniego otrzymały umiarkowaną ocenę wg Jadad (średnia ocena ze wszystkich badań wyniosła 4 pkt.). Obniżona ocena badań wynikała z braku opisu metody randomizacji (1 badanie), braku zaślepienia grup (5 badań), braku opisu metody zaślepienia (5 badań).

5.2 Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do dnia 18.04.2014 nie zidentyfikowano badań wtórnych w tym przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu. Uniemożliwia to odniesienie otrzymanych wyników do innych analiz.

5.3 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W odnalezionych badaniach klinicznych fumaranu dimetylu ocenianymi punktami końcowymi były: częstość rzutów choroby, rzut choroby, progresja niepełnosprawności oceniana wg skali EDSS, trwająca 3 mies. lub 6 mies., stopień aktywności choroby mierzony za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), jakość życia. Dane dotyczące rocznej częstości rzutów choroby (ARR – ang. *Annualized relapse rate*) przedstawiono w postaci częstości względnej, zwanej również wskaźnikiem częstości. Wskaźnik rocznej częstości rzutów (ARR_{ratio} – ang. *Annualized relapse rate ratio*) stanowi iloraz ARR w grupie interwencji i w grupie komparatora. W porównaniu pośrednim oceniono dane dotyczące skuteczności pochodzą z głównych faz poszczególnych badań z 2-letniego okresu obserwacji. Dane dotyczące bezpieczeństwa oceniono z całego horyzontu czasowego badań.

Fumaran dimetylu vs placebo – porównanie bezpośrednie (2 RCT, N=1541)

Fumaran dimetylu w porównaniu z placebo zmniejszył względną roczną częstość rzutów stwardnienia rozsianego o 55% u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego podczas 2-letniej terapii ($ARR_{ratio}=0,45$; 95%CI: 0,39; 0,53; $p<0,00001$; metaanaliza 2 RCT). W analizowanej populacji terapia fumaranem dimetylu w porównaniu do grupy placebo wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka względnego rzutu choroby ($RR=0,64$; 95%CI: 0,56; 0,74; $p<0,0001$, metaanaliza 2 RCT) oraz potwierdzonego postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 lub 6 mies. (odpowiednio $RR=0,65$; 95%CI: 0,52; 0,81; 2 RCT i $RR=0,60$; 95%CI: 0,39; 0,94). W analizie *post-hoc* wykazano, że odpowiedź na leczenie fumaranem dimetylu w porównaniu z grupą placebo wystąpiła już po 12 tygodniach terapii i była utrzymana do końca planowanego czasu obserwacji.⁴⁴

Radiologiczne punkty końcowe takie jak zmiany T2-zależne oraz zmiany po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) w obrazowaniu MRI, uważane są za zastępcze punkty końcowe umożliwiające ocenę progresji stwardnienia rozsianego. Według kryteriów diagnostycznych McDonalda, obrazowanie MRI jest efektywnym narzędziem wspomagającym diagnostykę stwardnienia rozsianego.⁴⁵ Wykazano, że obecność zmian Gd+ koreluje z występowaniem rzutów choroby oraz z większym stopniem niepełnosprawności w skali EDSS.⁴⁶ Ponadto w innym badaniu udowodniono, że liczba nowych i aktywnych zmian koreluje z aktywnością choroby.⁴⁷ Wyniki przeglądu systematycznego wykazały skuteczność leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo pod względem wpływu

na zmiany widoczne w obrazowaniu MRI. Wykazano, że stosowanie fumaranu wiązało się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia:

- braku nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian oraz nowych T1-zależnych zmian (odpowiednio RR=2,30; 95%CI: 1,34; 3,93 i RR=1,85; 95%CI: 1,26; 2,72),
- braku nowych zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem (RR=1,50; 95%CI: 1,32; 1,71).

Ponadto leczenie fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się z znacznie mniejszą średnią liczbą nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych, nowych zmian T1-zależnych oraz nowych zmian Gd+ podczas dwuletniej terapii.

Ocena skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo w podgrupach pacjentów stratyfikowanych ze względu na dane demograficzne i wyjściową charakterystykę choroby takie jak płeć, wiek, nasilenie choroby przed leczeniem, stopień niepełnosprawności była spójna we wszystkich podgrupach z wynikami ogólnej populacji.

Stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się z poprawą wymiaru fizycznego jakości życia i nie wpływało istotnie na wymiar mentalny mierzonych kwestionariuszem SF-36. Prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnej poprawy w wymiarze fizycznym i mentalnym jakości życia było odpowiednio istotnie większe i nie różniło się istotnie pomiędzy grupą fumaranu dimetylu a grupą placebo. Po 2-letniej terapii stwierdzono istotnie statystycznie większą poprawę w grupie stosujących fumaran dimetylu w porównaniu z placebo w aktualnej ocenie stanu zdrowia ocenianego za pomocą skali EQ-VAS i nie odnotowano różnicy pomiędzy grupami pod względem zmiany ogólnej oceny stanu zdrowia (EQ-Index), mierzonej kwestionariuszem EQ-5D.^{10,11}

Przegląd bezpieczeństwa wykazał, że leczenie fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo było dobrze tolerowane. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wiązało się natomiast z istotnie większym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak:

- zaczerwienienie skóry (ang. *flushing*), które w badaniu CONFIRM i DEFINE wyniosło odpowiednio RR=8,56 (95%CI: 4,91; 14,92) i RR=3,83 (95%CI: 2,78; 5,72). Wyników badań nie metaanalizowano ze względu na istotną heterogeniczność ($I^2=84\%$),
- nudności (RR=1,39; 95%CI: 1,03; 1,87),
- bólu w nadbrzuszu (RR=1,69; 95%CI: 1,19; 2,41),
- bólu brzucha (RR=2,08; 95%CI: 1,28; 3,39),
- leukopenii (RR=11,80; 95%CI: 3,66; 38,01),
- limfopenii (RR=5,54; 95%CI: 1,64; 18,74),
- świądu (RR=2,20; 95%CI: 1,30; 3,72),

- wymiotów (RR=1,66; 95%CI: 1,02; 2,70),
- podwyższonej aktywności aminotransferaz (RR=1,99; 95%CI: 1,01; 3,93).

Zarówno zaburzenia żołądka i jelit oraz zaczerwienienie skóry (ang. *Flushing*) były najczęściej raportowane podczas pierwszego miesiąca terapii zarówno podczas badania CONFIRM jak i DEFINE.^{34,36} Pod względem pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami.

Fumaran dimetylu vs octan glatirameru - porównanie bezpośrednie (1 RCT; N=818)

Przegląd skuteczności wykazał przewagę fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru pod względem zmniejszania rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego podczas dwuletniej terapii. Fumaran dimetylu zmniejszał roczną częstość rzutów o ponad 70% (ARR_{ratio}=0,28; 95%CI: 0,07; 0,45). Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia rzutu choroby oraz postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 lub 6 miesięcy podczas 2-letniej terapii. Wyniki przeglądu skuteczności wykazały, że fumaran dimetylu nie różnił się od octanu glatirameru pod względem wpływu na zmiany widoczne w obrazowaniu MRI. Nie wykazano bowiem istotnych różnic pomiędzy lekami pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia braku nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian oraz nowych T1-zależnych zmian. Zaznaczyć należy, że liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych w obrazowaniu MRI była istotnie mniejsza podczas stosowania fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru (MD=-2,90; 95%CI: -5,27; -0,53).

Stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru wiązało się z istotnie większą poprawą w zakresie wymiaru fizycznego jakości życia i brakiem istotnego wpływu na wymiar mentalny mierzony kwestionariuszem SF-36. Prawdopodobieństwo wystąpienia istotnie klinicznej poprawy zarówno wymiaru fizycznego jak i mentalnego jakości życia nie różniło się istotnie między grupami. Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D była podobna w obu grupach.

Przegląd bezpieczeństwa wykazał, że stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych łącznie, bez względu na rodzaj i stopień nasilenia (RR=1,09; 95%CI: 1,04; 1,14),
- biegunki (RR=3,14; 95%CI: 1,76; 5,62),
- bólu nadbrzusza (RR=8,80; 95%CI: 3,17; 24,46),
- nudności (RR=2,61; 95%CI: 1,47; 4,63),
- zaczerwienienia skóry (ang. *flushing*; RR=17,92; 95%CI: 7,99; 40,23).

Pod względem pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami.

Wyniki porównania pośredniego

Liczba badań octanu glatirameru (GA) – 8, w tym: 3 RCT GA vs placebo (N= 540), 3 RCT GA vs interferon beta-1a (N= 1438), 2 RCT GA vs interferon beta-1b (N=1420),

Liczba badań interferonu beta-1a vs placebo – 5 (N=2047),

Liczba badań interferonu beta-1b vs placebo- 3 (N=358).

Analiza oparta o wyniki porównania pośredniego przez wspólną referencję potwierdziła skuteczność fumaranu dimetylu w zmniejszaniu rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego w porównaniu ze wszystkimi analizowanymi komparatorami z wyjątkiem interferonu beta-1a w dawce 44 µg, dla którego nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami. Stosowanie fumaranu dimetylu podczas dwuletniej terapii wiązało się z względnym zmniejszeniem rocznej częstości rzutów o od około 30% w porównaniu z interferonem beta-1b do 70% w porównaniu z interferonami beta-1a (Ryc. 60). Ryzyko wystąpienia rzutu choroby było istotnie mniejsze podczas terapii fumaranem dimetylu w porównaniu z interferonami beta-1a oraz interferonem beta-1b (wszystkie porównania przez wspólną referencję – placebo). W przypadku pozostałych komparatorów nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami (Ryc. 61).

Pod względem pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia porównanie pośrednie przeprowadzone metodą Buchera nie wykazało istotnych różnic pomiędzy fumaranem dimetylu a poszczególnymi komparatorami.

Na podstawie porównania pośredniego wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia:

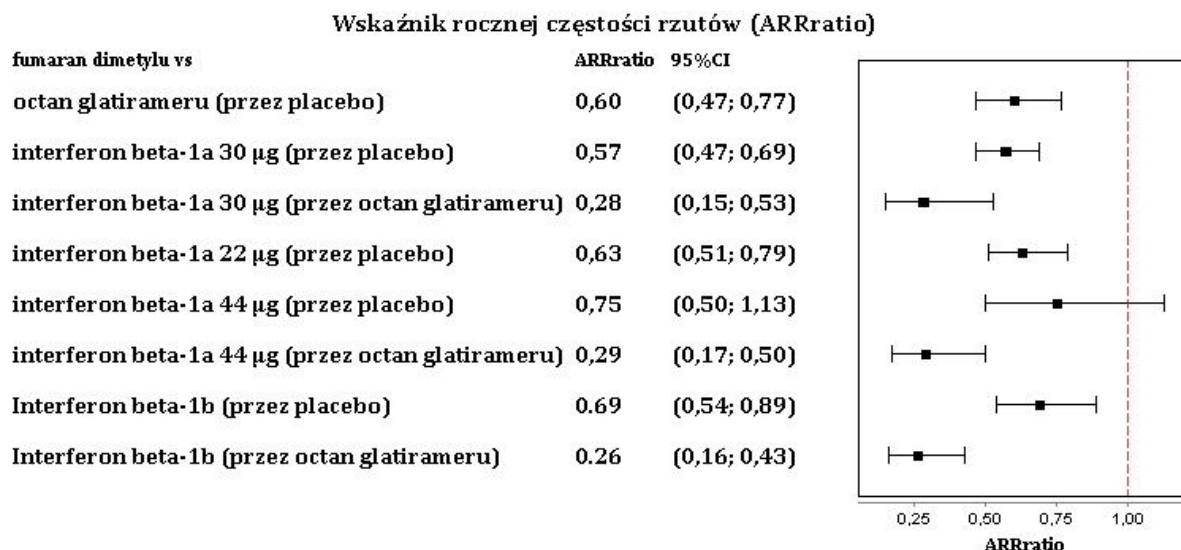
- zdarzeń niepożądanych łącznie w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg przez placebo (RR=0,43; 95%CI: 0,29; 0,64) oraz w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg przez placebo (RR=0,87; 95%CI: 0,80; 0,94),
- bólu głowy w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru (RR=0,53; 95%CI: 0,32; 0,90),
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z interferonem beta-1b przez placebo (RR=0,18; 0,03; 0,99),

oraz istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

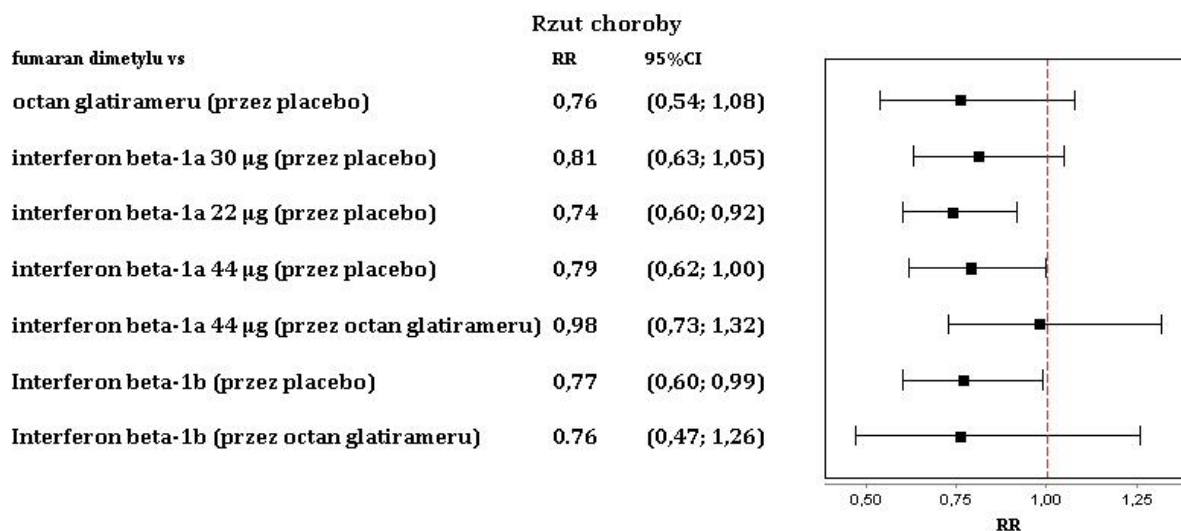
- zakażenia górnych dróg oddechowych w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru (RR=2,36; 95%CI: 1,09; 5,31),
- limfopenii w porównaniu z interferonem beta-1b przez placebo (RR=4,47; 95%CI: 1,31; 15,28),
- biegunki w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg przez octan glatirameru (RR=2,89; 95%CI: 1,27; 6,57),
- nudności oraz zapalenia nosa i gardła w porównaniu z interferonem beta-1b przez octan glatirameru (odpowiednio RR=4,47; 95%CI: 1,31; 15,28 oraz RR=1,57; 1,05; 2,34).

Pod względem pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy fumaranem dimetylu a poszczególnymi komparatorami.

Ryc. 60. Zestawienie wyników porównania pośredniego fumaranu dimetylu z poszczególnymi komparatorami: wskaźnik rocznej częstości rzutów (ARR_{ratio}).



Ryc. 61. Zestawienie wyników porównania pośredniego fumaranu dimetylu z poszczególnymi komparatorami: rzut choroby w trakcie 2-letniej terapii.



Wyniki metaanalizy sieciowej (MTC)

Wyniki analizy sieciowej (ang. *mixed treatment comparison*), wykonanej przez HERON Evidence Development, częściowo potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszym przeglądzie systematycznym. Wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w dwuletnim horyzoncie skutecznie obniżało roczną częstość rzutów stwardnienia rozsianego w porównaniu zarówno z placebo jak i lekami stosowanymi w I linii leczenia SM tj. octanem glati-

rameru, interferonami beta-1a i interferonem beta-1b. Stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonem beta-1a i beta-1b wiązało się z mniejszą roczną częstością wystąpienia ciężkich rzutów choroby, wymagających podania sterydów. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy fumaranem dimetylu a wszystkimi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia rzutu choroby po 12 mies. terapii. Wyniki uzyskane po dłuższym okresie obserwacji tj. po 24 mies. Wykazały przewagę fumaranu dimetylu względem leków stosowanych w I linii leczenia (interferonów beta-1a i beta-1b, octanu glatirameru).

Analiza MTC uwzględniała również nierefundowany obecnie na terenie Polski teryflunomid oraz leki stosowane w II linii leczenia tj. natalizumab i fingolimod, których nie uwzględniono w niniejszym przeglądzie systematycznym. Wykazano, że roczna częstość rzutów podczas stosowania fumaranu dimetylu była istotnie mniejsza w porównaniu z teryflunomidem i większa w porównaniu z natalizumabem. Analiza MTC wykazała przewagę fumaranu dimetylu w porównaniu z teryflunomidem pod względem ryzyka wystąpienia rzutu choroby w ciągu 24 mies. terapii.

Wyniki MTC potwierdzają, że stosowanie fumaranu dimetylu nie różni się istotnie względem większości komparatorów pod względem wpływu terapii na postęp niepełnosprawności. Istotną różnicę na korzyść fumaranu dimetylu wykazano wyłącznie w porównaniu z placebo pod względem ryzyka wystąpienia postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 mies. Zmiana w liczbie punktów wg skali EDSS względem poziomu wyjściowego po 24 mies. terapii była podobna pomiędzy fumaranem dimetylu i większością analizowanych komparatorów. Wyjątkiem było porównanie z interferonem beta-1b, dla którego wykazano przewagę względem fumaranu dimetylu.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że fumaran dimetylu był dobrze tolerowany. Większość zdarzeń była o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia. Stosowanie fumaranu dimetylu wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg,
- podwyższonego poziomu ALT w porównaniu z interferonem beta-1b i interferonami beta-1a,

i istotnie większym pod względem wystąpienia

- jakiegokolwiek zaburzenia żołądka i jelit w porównaniu z octanem glatirameru,
- nudności w porównaniu z interferonem beta-1b 250 µg, octanem glatirameru, interferonem beta-1a 44 µg i placebo,
- biegunki w porównaniu z octanem glatirameru,
- zakażenia dróg moczowych w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg,
- świądu w porównaniu z placebo,
- zaczerwienienia skóry (ang. *flushing*) w porównaniu z octanem glatirameru i placebo,
- objawów grypopodobnych w porównaniu z fingolimodem,

- przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z interferonem beta-1b.

5.4 Wyniki innych analiz

5.4.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku systematycznego przeszukiwania m.in. medycznych baz danych MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE w dniu 18.04.2014 włączono do analizy klinicznej 2 przeglądy systematyczne badań RCT: Kawalec 2014 i Hutchinson 2014.

W przeglądzie systematycznym Kawalec 2014 na podstawie danych z dwóch badań RCT: DEFINE i CONFIRM, wykazano znamienne przewagę fumaranu dimetylu stosowanego w dawce 240 mg 2x dziennie nad placebo pod względem zmniejszania:

- odsetka pacjentów z co najmniej jednym rzutem choroby w ciągu 2 lat terapii (RR=0,64; 95%CI: 0,56; 0,74; p<0,00001),
- progresji niepełnosprawności (RR=0,66; 95%CI: 0,53; 0,81; p=0,0001) oraz
- średniej liczby zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (WMD=-1,64; 95%CI: -2,17; -1,10; p<0,00001)

Dla porównania fumaranu dimetylu z octanem glatirameru nie wykazano znamienych różnic w ocenianych punktach końcowych. Pod względem bezpieczeństwa, zdarzeniami niepożądanymi występującymi znamienne częściej podczas terapii fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo były: zaczerwienienie skóry oraz zdarzenia ze strony układu pokarmowego (m.in.: biegunka, wymioty). Jednak nie wykazano różnicy między fumaranem dimetylu a placebo pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Natomiast wykazano większe bezpieczeństwo octanu glatirameru pod względem ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z fumaranem dimetylu (RR=1,09; 95%CI: 1,04; 1,14; p<0,05).

Metaanaliza sieciowa przeprowadzona przez autorów badania wtórnego Hutchinson 2014 wykazała, że fumaranu dimetylu w dawce 240 mg 2x dziennie statystycznie istotnie zmniejsza roczną częstość rzutów (ARR) w porównaniu z placebo (ARR_{ratio}=0,529; 95%CI: 0,451; 0,620), interferonami beta (ARR_{ratio}=0,76; 95%CI: 0,639; 0,904), octanem glatirameru 20 mg (ARR_{ratio}=0,795; 95%CI: 0,668; 0,947), teryflunomidem w dawce 7 mg (ARR_{ratio}=0,769; 95%CI: 0,610; 0,970) i 14 mg (ARR_{ratio}=0,775; 95%CI: 0,614; 0,979). Znamiennej różnicy nie wykazano dla porównania fumaranu dimetylu z fingolimodem (ARR_{ratio}= 1,192; 95%CI: 0,974; 1,460). Natomiast w porównaniu z natalizumabem (300 mg co 4 tyg.) fumaranu dimetylu okazał się mniej skuteczny w zmniejszaniu ARR (ARR_{ratio}=1,541; 95%CI: 1,234; 1,924). Ponadto wykazano skuteczność fumaranu dimetylu w zmniejszaniu postępu niepełnosprawności trwającej co najmniej 3 miesiące w porównaniu z placebo (HR=0,592; 95%CI: 0,42; 0,833) oraz porównywalną skuteczność pod

tym względem z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, a także zadowalający profil bezpieczeństwa leku.

5.4.2 Materiały konferencyjne

Poniżej przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego prezentowane w 2013 i 2014 roku na konferencji organizowanej przez Amerykańską Akademię Neurologiczną (AAN – American Academy of Neurology).

Phillips i wsp. (2013⁴⁸) przedstawili dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa fumaranu dimetylu pochodzące z badania ENDORSE, stanowiącego przedłużoną fazę badań DEFINE i CONFIRM. Badanie ENDORSE jest międzynarodowym, podwójnie zaślepionym badaniem bezpieczeństwa i skuteczności leczenia fumaranu dimetylu w dawce 240 mg BID lub TID w okresie 5 lat.⁴³ Wstępna analiza bezpieczeństwa wykazała, że profil bezpieczeństwa fumaranu dimetylu u pacjentów wcześniej otrzymujących lek w ramach badania III fazy był zgodny z profilem obserwowanym w badaniach DEFINE i CONFIRM. Nie odnotowano nowych, nieraportowanych wcześniej zdarzeń niepożądanych. Podczas badania ENDORSE częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska ($\leq 2\%$) we wszystkich grupach, bez względu na wcześniejszą ekspozycję na fumaran dimetylu. Nie stwierdzono wzrostu ryzyka wystąpienia zakażeń u pacjentów długotrwale leczonych fumaranem dimetylu.

Giovannoni i wsp. (2013⁴⁹) przedstawili wyniki analizy dotyczącej wpływu leczenia fumaranem dimetylu na częstość ciężkich rzutów wymagających podania sterydów oraz na hospitalizację związaną z zaostrzeniem stwardnienia rozsianego. Analiza obejmująca pacjentów z badania CONFIRM i DEFINE łącznie wykazała, że 2-letnia terapia fumaranem dimetylu 240 mg BID w porównaniu z grupą placebo powodowała istotne zmniejszenie rocznej częstości rzutów wymagających podania sterydów o 48% ($ARR_{ratio}=0,52$; 95%CI: 0,43; 0,64) oraz roczną częstość hospitalizacji związanych z MS o 34% (względna różnica=0,66; 95%CI: 0,47; 0,92).

Hutchinson i wsp. (2013⁵⁰) wykonali analizę skuteczności fumaranu dimetylu w subpopulacjach pacjentów leczonych wcześniej lekami modyfikującymi przebieg choroby (interferonem beta-1a/beta-1b, octanem glatirameru). W badaniach CONFIRM i DEFINE łączna liczba pacjentów stosujących wcześniej przynajmniej jeden lek modyfikujący przebieg MS w grupie placebo i fumaranu dimetylu 240 mg BID stanowiła odpowiednio 29% i 27%. Analiza *post-hoc* obejmująca pacjentów z badania CONFIRM i DEFINE łącznie wykazała, że skuteczność fumaranu dimetylu 240 mg BID po dwóch latach terapii była zgodna z wynikami w ogólnej populacji pacjentów. Stosowanie fumaranu dimetylu w porównaniu z grupą placebo wiązało się z istotnym zmniejszeniem rocznej częstości rzutów o około 40% w populacjach pacjentów stosujących wcześniej co najmniej jedną, tylko jedną i co najmniej dwie terapie modyfikujące przebieg choroby (odpowiednio

$ARR_{ratio}=0,60$; 95%CI: 0,53; 0,82; $ARR_{ratio}=0,60$; 95%CI: 0,42; 0,85; $ARR_{ratio}=0,57$; 95%CI: 0,29; 1,13).

Hutchinson i wsp. (2014⁵¹) przeprowadzili analizę post-hoc skuteczności fumaranu dimetylu badań CONFIRM i DEFINE w subpopulacji pacjentów z wysoko aktywną postacią stwardnienia rozsianego zdefiniowaną jako występowanie ≥ 2 rzutów w ciągu roku przed włączeniem do badań i początkową liczbą zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI ≥ 1 . Wykazano, że u pacjentów z wysoko aktywną postacią MS po dwóch latach terapii roczny wskaźnik częstości rzutów był istotnie mniejszy w grupie stosujących fumaran dimetylu BID (N=45) w porównaniu z grupą nie otrzymujących aktywnego leczenia (N=48) i wyniósł $ARR_{ratio}=0,40$ (95%CI: 0,22; 0,71 p=0,00018). Ryzyko wystąpienia rzutów choroby było o 63% mniejsze podczas stosowania fumaranu dimetylu BID w porównaniu z placebo (HR=0,37; 95%CI: 0,19; 0,71, p=0,003). Nie wykazano istotnego wpływu leczenia fumaranem dimetylu pod względem zmniejszania ryzyka wystąpienia potwierdzonego postępu niepełnosprawności trwającego 3 mies. w tej subpopulacji chorych.

Fox i wsp. (2014⁵²) przedstawili wyniki wielośrodkowego, otwartego badania obserwacyjnego dotyczące bezpieczeństwa fumaranu dimetylu. Celem badania było określenie częstości występowania i nasilenia zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń układu pokarmowego. Okres obserwacji wyniósł 12 tygodni. Do badania włączono 237 pacjentów z RRMS leczonych w ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych. Pacjenci leczeni byli fumaranem dimetylu w dawce 140 mg BID przez pierwsze 7 dni, a następnie stale 240 mg BID. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi dolnego odcinka układu pokarmowego były: wzdęcia (46%), ból dolnej części brzucha (40%), biegunka (39%) i zaparcia (28%), a górnej części układu pokarmowego: nudności (43%), ból górnej części brzucha (40%), niestrawność (35%) i wymioty (14%). Nasilenie zaburzeń układu pokarmowego było najczęściej (u 80% pacjentów) o umiarkowanym i łagodnym stopniu nasilenia. Częstość występowania zaburzeń układu pokarmowego była największa podczas pierwszego miesiąca leczenia i malała wraz z czasem leczenia - po 10 tyg. od rozpoczęcia terapii fumaranem dimetylu zaburzenia te raportowano u < 10% pacjentów.

Tab. 98. Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczącego fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.⁵³

Ocena jakości dowodów						Podsumowanie wyników					
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
fumaran dimetylu vs placebo											
Wskaźnik rocznej częstości rzutów w trakcie 2-letniej terapii											
2 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	Brak różnic (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Duży efekt kumulacji wyników (+1)	CONFIRM: ARR=0,22 (0,18; 0,28) DEFINE: ARR=0,17 (0,14; 0,21)	CONFIRM: ARR=0,40 (0,33; 0,49) DEFINE: ARR=0,36 (0,30; 0,44)	ARR _{ratio} =0,45 (0,39; 0,53)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Rzut choroby w trakcie 2-letniej choroby											
2 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	Brak różnic (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak	214/769	335/771	RR=0,64 (0,54; 0,74) NNT=6 (5; 10)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕
Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 mies. w trakcie 2-letniej terapii											
2 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Brak (0)	Brak różnic (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak	111/769	171/771	RR=0,65 (0,52; 0,81) NNT=13 (8; 25)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6. mies. w trakcie 2-letniej terapii											

Liczba badań (rodzaj)	Ocena jakości dowodów					Podsumowanie wyników					
	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Nie dotyczy	Brak różnic (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak	28/359	47/363	RR=0,60 (0,39; 0,94) NNT=20 (10; 100)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
fumaran dimetylu vs octan glatirameru											
Wskaźnik rocznej częstości rzutów w trakcie 2-letniej terapii											
1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Nie dotyczy	Brak różnic (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak	ARR=0,22 (0,18; 0,28)	ARR=0,29 (0,23; 0,35)	ARR _{ratio} =0,28 (0,07; 0,45)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
Rzut choroby w trakcie 2-letniej choroby											
1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Nie dotyczy	Brak różnic (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak	104/359	112/350	RR=0,91 (0,72; 1,13) NNT=na	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 mies. w trakcie 2-letniej terapii											
1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Nie dotyczy	Brak różnic (0)	Nie zaobserwowano (0)	Nie zaobserwowano (0)	Brak	46/359	56/350	RR=0,80 (0,56; 1,15) NNT=na	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6. mies. w trakcie 2-letniej terapii											

Liczba badań (rodzaj)	Ocena jakości dowodów					Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Podsumowanie wyników		Jakość dowodów ogółem
	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji		Interwencja	Komparator	Wyniki	Waga punktu końcowego	
1 (RCT)	Brak ograniczeń (0)	Nie dotyczy	Brak różnic (0)	Istotny (-1)	Nie zaobserwowano (0)	Brak	28/359	38/350	RR=0,72 (0,45; 1,14) NNT=na	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○

6 WNIOSKI

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że fumaran dimetylu skutecznie zmniejsza roczną częstość rzutów stwardnienia rozsianego w trakcie dwuletniej terapii w porównaniu z placebo i innymi komparatorami – octanem glatirameru, interferonem beta-1a i interferonem beta-1b. Fumaran dimetylu w porównaniu z placebo zmniejsza postęp niepełnosprawności i wpływa na poprawę radiologicznych punktów końcowych. Profil skuteczności fumaranu dimetylu jest zbliżony z pozostałymi komparatorami pod względem wpływu na niepełnosprawność i zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym.

Fumaran dimetylu jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Terapia fumaranem dimetylu wiąże się z częstszym, przejściowym występowaniem zaczerwienienia skóry (ang. *flushing*) i zaburzeń żołądka i jelit w porównaniu z placebo i octanem glatirameru. Profil bezpieczeństwa fumaranu dimetylu był zbliżony do profilu interferonu beta-1a i beta-1b z jednoczesnym mniejszym ryzykiem objawów grypopodobnych.

Wyniki metaanalizy sieciowej (MTC) wykazały przewagę fumaranu dimetylu w porównaniu z lekami stosowanymi w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego pod względem redukcji rocznej częstości rzutów choroby. Leki stosowane w II linii leczenia (fingolimod i natalizumab) wydają się być bardziej skuteczne niż fumaran dimetylu w zmniejszaniu częstości rzutów choroby.

7 ANEKS

7.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu

Tab. 99. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności fumaranu dimetylu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 18.04.2014.

1.	„Multiple Sclerosis”[Mesh]	43133
2.	Multiple Sclerosis [tw]	55960
3.	Disseminated Sclerosis [tw]	610
4.	sclerosis multiplex [tw]	46
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	56706
6	„dimethyl fumarate” [Supplementary Concept]	220
7.	dimethyl fumarate [tw]	322
8.	Fumaderm [tw]	29
9	FAG*201 [tw]	4
10.	BG*00012 [tw]	2
11.	BG*12 [tw]	62
12.	dimethylfumarate [tw]	122
13.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	398
14.	randomized controlled trial [pt]	363354
15.	controlled clinical trial [pt]	87198
16.	randomized [tiab]	313190
17.	placebo [tiab]	156653
18.	drug therapy [sh]	1662496
19.	randomly [tiab]	212735
20.	trial [tiab]	357587

21.	groups [tiab]	1373964
22.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	3345869
23.	#5 AND #13	122
24.	#22 AND #23	81

Tab. 100. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności fumaranu dimetylu w bazie EMBASE na dzień 18.04.2014.

1.	'multiple sclerosis'/exp AND [embase]/lim	66918
2.	'disseminated sclerosis'/exp AND [embase]/lim	66918
3.	'sclerosis multiplex'/exp AND [embase]/lim	66918
4.	#1 OR #2 OR #3	66918
5.	'dimethyl fumarate'/exp AND [embase]/lim	796
6.	'fumaderm'/exp AND [embase]/lim	226
7.	'fag 201' AND 'fag-201' AND [embase]/lim	8
8.	'bg 00012' AND 'bg-00012' AND [embase]/lim	51
9.	'bg 12'/exp AND 'BG-12'/exp AND [embase]/lim	796
10.	'dimethylfumarate' AND [embase]/lim	169
11.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1007
12.	#4 AND #11	516
13.	'randomized controlled trial'/syn AND [embase]/lim	317534
14.	'controlled clinical trial'/syn AND [embase]/lim	414401
15.	randomized:ab,ti AND [embase]/lim	363499
16.	placebo:ab,ti AND [embase]/lim	181832
17.	randomly:ab,ti AND [embase]/lim	208239
18.	trial:ab,ti AND [embase]/lim	401167
19.	groups:ab,ti AND [embase]/lim	1411065
20.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	2117346
21.	#12 AND #20	211

Tab. 101. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności fumaranu dimetylu w bazie Cochrane na dzień 18.04.2014.

1.	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1820
2.	(Multiple Sclerosis):ab,ti,kw	3538
3.	(Disseminated Sclerosis):ab,ti,kw	7
4.	(sclerosis multiplex):ab,ti,kw	6
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3545
6.	(dimethyl fumarate):ab,ti,kw	25
7.	(Fumaderm):ab,ti,kw	2
8.	(FAG 201):ab,ti,kw	0
9.	(FAG-201):ab,ti,kw	0
10.	(BG 00012):ab,ti,kw	0
11.	(BG-00012):ab,ti,kw	0
12.	(BG 12):ab,ti,kw	108
13.	(BG-12):ab,ti,kw	824
14.	(dimethylfumarate):ab,ti,kw	4
15.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	121
16.	#5 AND #15	27
17.	#16 in Cochrane Reviews	3
18.	#16 in Other Reviews	0
19.	#16 in Clinical Trials	22
20.	#16 in Methods Studies	0
21.	#16 in Technology Assessments	2
22.	#16 in Economic Evaluations	0
23.	#16 in Cochrane Groups	0

7.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta i octanu glatiramery

Tab. 102. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności interferonu beta i octanu glatiramery w bazie Medline (PubMed) na dzień 24.04.2014.

1.	„Multiple Sclerosis”[Mesh]	43158
2.	Multiple Sclerosis [tw]	56003
3.	Disseminated Sclerosis [tw]	610
4.	sclerosis multiplex [tw]	46
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	56749
6.	„Interferon-beta”[Mesh]	7063
7.	Interferon beta [tw]	8985
8.	Avonex [tw]	269
9.	Rebif [tw]	208
10.	betaseron [tw]	142
11.	Extavia [tw]	11
12.	betaferon [tw]	137
13.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	9023
14.	„copolymer 1” [Supplementary Concept]	942
15.	copolymer 1 [tw]	1021
16.	201aralel201eru acetate [tw]	1038
17.	Copaxone [tw]	219
18.	Glatiramer [tw]	1068
19.	cop-1 [tw]	117
20.	cop1 [tw]	340
21.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	1834
22.	#5 AND (#13 OR #21)	4141
23.	randomized controlled trial [pt]	363721

25.	controlled clinical trial [pt]	87217
26.	randomized [tiab]	313443
27.	placebo [tiab]	156730
28.	drug therapy [sh]	1663620
29.	randomly [tiab]	212911
30.	trial [tiab]	357888
31.	groups [tiab]	1374963
32.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	3348193
33.	#22 AND #32	3144

Tab. 103. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności interferonu beta i glatirameru w bazie EMBASE na dzień 24.04.2014.

1.	'multiple sclerosis'/exp AND [embase]/lim	73609
2.	'disseminated sclerosis'/exp AND [embase]/lim	66967
3.	'sclerosis multiplex'/exp AND [embase]/lim	66967
4.	#1 OR #2 OR #3	73609
5.	'interferon-beta':ab,ti AND [embase]/lim	2969
6.	'interferon beta':ab,ti AND [embase]/lim	2969
7.	'avonex':ab,ti AND [embase]/lim	398
8.	'rebif':ab,ti AND [embase]/lim	342
9.	'betaseron':ab,ti AND [embase]/lim	159
10.	'extavia':ab,ti AND [embase]/lim	24
11.	'betaferon':ab,ti AND [embase]/lim	255
12.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	3367
13.	'copolymer 1':ab,ti AND [embase]/lim	208
14.	'glatiramer acetate':ab,ti AND [embase]/lim	1667
15.	'copaxone':ab,ti AND [embase]/lim	325
16.	'glatiramer':ab,ti AND [embase]/lim	1743
17.	'cop-1':ab,ti AND [embase]/lim	132
18.	cop1:ab,ti AND [embase]/lim	169
19.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	2188
20.	#12 OR #19	5021
21.	#4 AND #20	3948
22.	'randomized controlled trial'/syn AND [embase]/lim	317867
23.	'controlled clinical trial'/syn AND [embase]/lim	414769
24.	randomized:ab,ti AND [embase]/lim	364081
25.	placebo:ab,ti AND [embase]/lim	182067

26.	randomly:ab,ti AND [embase]/lim	208542
27.	trial:ab,ti AND [embase]/lim	401754
28.	groups:ab,ti AND [embase]/lim	1413068
29.	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #27 OR #28	2044502
30.	#21 AND #29	1396

Tab. 104. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności interferonu beta i glatirameru w bazie Cochrane na dzień 24.04.2014.

1.	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1820
2.	(Multiple Sclerosis):ab,ti,kw	3538
3.	(Disseminated Sclerosis):ab,ti,kw	7
4.	(sclerosis multiplex):ab,ti,kw	6
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #3	3545
6.	MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees	513
7.	(interferon-beta):ab,ti,kw	870
8.	(interferon beta):ab,ti,kw	1189
9.	(Rebif):ab,ti,kw	75
10.	(betaseron):ab,ti,kw	38
11.	(Extavia):ab,ti,kw	0
12.	(betaferon):ab,ti,kw	29
13.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1211
14.	(copolymer 1):ab,ti,kw	183
15.	(205aralel205eru acetate):ab,ti,kw	163
16.	(Copaxone):ab,ti,kw	42
17.	(Glatiramer):ab,ti,kw	185
18.	(cop-1):ab,ti,kw	7
19.	(cop1):ab,ti,kw	2
20.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	365
21.	#13 OR #20	1499
22.	#5 AND #21	829
23.	#22 in Cochrane Reviews	17
24.	#22 in Other Reviews	16
25.	#22 in Clinical Trials	740
26.	#22 in Methods Studies	4

27.	#22 in Technology Assessments	23
28.	#22 in Economic Evaluations	29
29.	#22 in Cochrane Groups	0

7.3 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ.

Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?

Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.

7.4 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Interwencja	Wiek (lata)	Odsetek kobiet n (%)	Masa ciała, kg (±SD)	Rasa, n (%)				Liczba punktów wg EDSS, n (%)					Średnia liczba punktów wg EDSS (±SD)	Czas od diagnozy MS, lata (±SD)	Stosowanie wcześniej jakiegokolwiek leczenia modyfikującego przebieg choroby, n (%)	Średnia liczba rzutów choroby w ostatnich 12 mies. (±SD)
					biała	azjatycka	czarna	inna	0	1,0-1,5	2,0-2,5	3,0-3,5	4,0-4,5				

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy kategoryczny	Interwencja 1	n	N	Interwencja 2	n	N	p

Punkt końcowy	Kod badania	RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr./m. (dni)	SD	95CI	N	Interwencja 2	śr./m. (dni)	SD	95CI	N	Istotność statystyczna

Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu RRMS – analiza kliniczna

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p

7.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych dotyczących fumaranu dimetylu

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Hutchinson 2014	Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2014;30(4):613-27.	IA
Kawalec 2014	Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of dimethyl fumarate monotherapy in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. <i>Curr Neuroparmacol.</i> 2014;12(3):256-68.	IA

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 3

7.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
NHSC 2011	Dimethyl fumarate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Review. 2011	rapid review
Xu 2014	Xu Z, Zhang F, Sun F, et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. The Cochrane Library 2014, Issue 4	protokół przeglądu systematycznego

7.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących fumaranu dimetylu.

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
badania dotyczące fumaranu dimetylu		
CONFIRM	<p>Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or 214aralel214eru in multiple sclerosis. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Sep 20;367(12):1087-97.</p> <p>Kita M1, Fox RJ, Phillips JT, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. <i>Mult Scler.</i> 2014 Feb;20(2):253-7.</p> <p>Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. <i>J Neurol.</i> 2013 Sep;260(9):2286-96.</p>	II A
DEFINE	<p>Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Sep 20;367(12):1098-107.</p> <p>Kappos L, Gold R, Arnold DL, et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. <i>Mult Scler.</i> 2014 Feb;20(2):243-52.</p> <p>Bar-Or A, Gold R, Kappos L, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. <i>J Neurol.</i> 2013 Sep;260(9):2297-305.</p>	II A
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 3		

7.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych do porównania pośredniego

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
badania dotyczące octanu glatirameru vs placebo		
Bornstein 1987	Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med.</i> 1987 Aug 13;317(7):408-14.	II A
Comi 2001	Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of 215aralel215eru acetate on magnetic resonance imaging—measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. <i>Ann Neurol.</i> 2001 Mar;49(3):290-7.	II A
Johnson 1995	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, i wsp. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-relapsing multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology.</i> 1995 Jul;45(7):1268-76.	II A
badania dotyczące interferon beta (1a lub 1b) vs octan glatirameru		
BECOME	Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or 215aralel215eru acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. <i>Neurology.</i> 2009 Jun 9;72(23):1976-83.	II A
BEYOND	O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg 215aralel215eru acetate in relapsing-relapsing multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. <i>Lancet Neurol.</i> 2009 Oct;8(10):889-97.	II A
Calabrese 2012	Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-relapsing multiple sclerosis. <i>Mult Scler.</i> 2012 Apr;18(4):418-24.	II A
REGARD	Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with 215aralel215eru acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, 215aralel, open-label trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2008 Oct;7(10):903-14.	II A

CombiRx	<p>Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. <i>Ann Neurol</i> 2013, 73:327-340.</p> <p>Lindsey JW, Scott TF, Lynch SG, Cofield SS, et al. The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer acetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. <i>Mult Scler Relat Disord</i> 2012, 1(2): 81-86.</p>	II A
badania dotyczące interferonu beta 1a vs placebo		
BRAVO	Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, Sasson, N, Gilgun-Sherki Y, Arnold DL. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. <i>J. Neurol</i> 2014, 261, 773-783.	II A
IMPROVE	<p>De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon β-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. <i>J Neurol Sci.</i> 2012 Jan 15;312(1-2):97-101</p> <p>De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, et al. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Mult Scler.</i> 2010 Jul;16(7):888-92.</p>	II A
Kappos 2011	Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. <i>Lancet.</i> 2011 Nov 19;378(9805):1779-87.	II A
MSCRG	Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). <i>Ann Neurol.</i> 1996 Mar;39(3):285-94.	II A
PRISMS	<p>Ebers GC, Rice G, Lesaux J, Paty D, Oger J, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon (beta)-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. <i>Lancet.</i> 352(9139): 1498-1504.</p> <p>Cohen BA, Rivera VM. PRISMS: the story of a pivotal clinical trial series in multiple sclerosis. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2010 Apr;26(4):827-38.</p>	II A
badania dotyczące interferonu beta 1b vs placebo		

IFN-MS	<p>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. <i>Neurology</i>. 1993 Apr;43(4):655-61.</p> <p>Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology</i>. 1993 Apr;43(4):662-7.</p>	II A
Knobler 1993	<p>Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. <i>J Interferon Res</i>. 1993 Oct;13(5):333-40.</p>	II A
Wroe 2005	<p>Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. <i>J Int Med Res</i>. 2005 May-Jun;33(3):309-18.</p>	II A
<p>* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 3</p>		

7.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych dotyczących fumaranu dimetylu wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Kappos 2008	Kappos L, Gold R, Miller DH, et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. <i>Lancet</i> . 2008 Oct 25;372(9648):1463-72.	Dawkowanie fumaranu dimetylu niezgodne z dawkowaniem zarejestrowanym.
Kappos 2012	Kappos L, Gold R, Miller DH, et al. Effect of BG-12 on contrast-enhanced lesions in patients with relapsing--remitting multiple sclerosis: subgroup analyses from the phase 2b study. <i>Mult Scler</i> . 2012 Mar;18(3):314-21.	Wtórna analiza subpopulacji z badania Kappos 2008.
MacManus 2011	MacManus DG, Miller DH, Kappos L, Gold R, et al. BG-12 reduces evolution of new enhancing lesions to T1-hypointense lesions in patients with multiple sclerosis. <i>J Neurol</i> . 2011 Mar;258(3):449-56.	Wtórna analiza wyników badania Kappos 2008.
Schimrigk 2006	Schimrigk S, Brune N, Hellwig K, et al. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. <i>Eur J Neurol</i> . 2006 Jun;13(6):604-10.	Nie dotyczy fumaranu dimetylu. Dotyczy estrów kwasu fumarowego (Fumaderm®, Fumaderm initial®, Fumaderm forte®).

7.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych z porównania pośredniego wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Barkhof 2007	Barkhof F, Polman CH, Radue EW, et al. Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: integrated 2-year results. Arch Neurol. 2007 Sep;64(9):1292-8.	Nieodpowiednia populacja. Analiza <i>post-hoc</i> badania z udziałem pacjentów ze stwardnieniem rozsianym typu zespołu izolowanego klinicznie.
Bermel 2010	Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. Mult Scler. 2010 May;16(5):588-96.	Otwarta kontynuacja badania MSCRG.
Bermel 2013	Bermel RA, You X, Foulds P, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. Ann Neurol 2013, 73:95-103.	Badanie obserwacyjne dotyczące długoterminowej skuteczności interferonu beta.
Bongioanni 1996	Bongioanni MR, Durelli L, Ferrero B, et al. Systemic high-dose recombinant-alpha-2a-interferon therapy modulates lymphokine production in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 1996 Nov;143(1-2):91-9.	Tylko laboratoryjne punkty końcowe.
Cadavid 2011	Cadavid D, Kim S, Peng B, et al. Clinical consequences of MRI activity in treated multiple sclerosis. Mult Scler. 2011 Sep;17(9):1113-21.	Analiza <i>post-hoc</i> badania BECOME (interferon beta 1b vs octan glatirameru).
Castelli-Haley 2008	Castelli-Haley J, Oleen-Burkey M, Lage MJ, Johnson KP. Glatiramer acetate versus interferon beta-1a for subcutaneous administration: comparison of outcomes among multiple sclerosis patients. Adv Ther. 2008 Jul;25(7):658-73.	Badanie retrospektywne.
Castelli-Haley 2010	Castelli-Haley J, Oleen-Burkey MA, Lage MJ, Johnson K. Glatiramer acetate and interferon beta-1a for intramuscular administration: a study of outcomes among multiple sclerosis intent-to-treat and persistent-use cohorts. J Med Econ. 2010;13(3):464-71.	Badanie retrospektywne.
Cheriyian 2012	Cheriyian J, Kim S, Wolansky LJ, et al. Impact of inflammation on brain volume in multiple sclerosis. Arch Neurol. 2012 Jan;69(1):82-8.	Analiza wtórna badania BECOME (interferon beta 1b vs octan glatirameru).

Clanet 2001	Clanet M, Kappos L, Hartung HP, et al. Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study. <i>Mult Scler.</i> 2004 Apr;10(2):139-44.	Kontynuacja badania dotyczącego porównania dwóch dawek interferonu beta-1a.
Cohen 2007	Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, et al. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. <i>Neurology.</i> 2007 Mar 20;68(12):939-44.	Badanie nowej, zwiększonej dawki octanu glatirameru (40 mg) vs dawka standardowa (20 mg).
Ebers 2010	Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2010 Aug;81(8):907-12.	Badanie retrospektywne.
EVIDENCE	Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. <i>Neurology.</i> 2002 Nov 26;59(10):1496-506.	Brak porównania z placebo lub octanem glatirameru. Dotyczy porównania dwóch interferonów beta-1a: Rebif® vs Avonex®.
Filippi 2001	Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". <i>Neurology.</i> 2001 Aug 28;57(4):731-3.	Analiza <i>post-hoc</i> badania Comi 2001.
Filippi 2006	Filippi M, Wolinsky JS, Comi G, et al. 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. <i>Lancet Neurol.</i> 2006 Mar;5(3):213-20.	Odmienna, doustna, forma podania octanu glatirameru.
Filippi 2011	Filippi M, Rocca MA, Camesasca F, et al. Interferon β -1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. <i>Neurology.</i> 2011 Apr 5;76(14):1222-8.	Analiza wtórna wyników badania BEYOND (interferon beta 1b vs octan glatirameru).
Ford 2006	Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. <i>Mult Scler.</i> 2006 Jun;12(3):309-20.	Otwarta kontynuacja badania Johnson 1995.

Ford 2010	Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. 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. <i>Mult Scler.</i> 2010 Mar;16(3):342-50.	Otwarta kontynuacja badania Johnson 1995
Freedman 2005	Freedman MS, Francis GS, Sanders EA, et al. Randomized study of once-weekly interferon beta-1a therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study. <i>Mult Scler.</i> 2005 Feb;11(1):41-5.	Brak grupy placebo, pacjenci otrzymali interferon beta-1a w dawce 22 µg lub 44 µg. Przedłużona faza badania OWIMS.
Freedman 2014	Freedman MS, De Stefano N, Barkhof F, et al. Patient subgroup analyses of the treatment effect of subcutaneous interferon β-1a on development of multiple sclerosis in the randomized controlled REFLEX study. <i>J Neurol.</i> 2014 Mar;261(3):490-9.	Nieodpowiednia populacja – dotyczy pacjentów z CIS.
Ge 2000	Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Fulton J, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. <i>Neurology.</i> 2000 Feb 22;54(4):813-7.	Analiza subpopulacji w badaniu Johnson 1995 pod kątem wyników badania MRI.
Giovannoni 2009	Giovannoni G, Barbarash O, Casset-Semanaz F, et al. Safety and immunogenicity of a new formulation of interferon beta-1a (Rebif New Formulation) in a Phase IIIb study in patients with relapsing multiple sclerosis: 96-week results. <i>Mult Scler.</i> 2009 Feb;15(2):219-28.	Badanie przeprowadzone bez grupy kontrolnej. Porównanie z grupą pacjentów otrzymujących interferon beta-1a w ramach badania EVIDENCE.
Gold 2005	Gold R, Rieckmann P, Chang P, et al. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. <i>Eur J Neurol.</i> 2005 Aug;12(8):649-56.	Przedłużona faza badania PRISMS. Brak grupy placebo, pacjenci otrzymali interferon beta-1a w dawce 22 µg lub 44 µg.
Granger 2003	Granger CV, Wende K, Brownscheidle CM. Use of the FIM instrument in a trial of intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Am J Phys Med Rehabil.</i> 2003 Jun;82(6):427-36.	Analiza wtórna wyników badania Jacobs 1995.
Herndon 2005	Herndon RM, Rudick RA, Munschauer FE 3 rd , et al. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex treatment in patients with multiple sclerosis. <i>Mult Scler.</i> 2005 Aug;11(4):409-19.	Otwarta kontynuacja badania Jacobs 1995.

IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1995	[No authors listed]. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. <i>Neurology</i> . 1995 Jul;45(7):1277-85.	Aktualizacja wyników badania IFNB-MS o przedłużoną fazę badania; wyniki dla skuteczności przedstawiono odrębnie dla kolejnych lat badania.
Johnson 1998	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. <i>Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology</i> . 1998 Mar;50(3):701-8.	Brak poszukiwanych punktów końcowych. Przedłużona, zaślepiona faza badania Johnson 1995.
Johnson 2000	Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. <i>Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Mult Scler</i> . 2000 Aug;6(4):255-66.	Otwarta kontynuacja badania Johnson 1995.
Johnson 2003	Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. <i>Mult Scler</i> . 2003 Dec;9(6):585-91.	Otwarta kontynuacja badania Johnson 1995.
Johnson 2005	Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, Wolinsky JS. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. <i>Acta Neurol Scand</i> . 2005 Jan;111(1):42-7.	Otwarta kontynuacja badania Johnson 1995.
Kahn 2013	Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. 2013. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Ann Neurol</i> 73:705-713.	Nieodpowiednie dawkowanie octanu glatirameru – 40 mg 3 x w tyg.
Kappos 2006	Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. <i>Neurology</i> . 2006 Sep 26;67(6):944-53.	Przedłużona faza badania PRISMS. Brak grupy placebo, pacjenci otrzymali interferon beta-1a w dawce 22 µg lub 44 µg.
Khan 2001	Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, et al. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFNbeta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. <i>Mult Scler</i> . 2001 Dec;7(6):349-53.	Badanie otwarte, nierandomizowane.

Khatri 2014	Khatri BO, Pelletier J, Kappos L, et al. Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon (beta)-1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS). Multiple Sclerosis and Related Disorders 2014, 3, 355-363.	Dotyczy porównania interferonu beta-1a z fingolimodem.
Lampl 2013	Lampl C, Nagl S, Arnason B, et al. Efficacy and safety of interferon beta-1b sc in older RRMS patients--a posthoc analysis of the BEYOND study. J Neurol 2013, 260:1838-1845.	Skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1b w subgroupach wg wieku.
Li 1999	Li DK, 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. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. Ann Neurol. 1999 Aug;46(2):197-206.	Dotyczy wyników MRI z badania PRISMS. Brak poszukiwanych punktów końcowych.
Lindsey 2012	Lindsey J, Scott T, Lynch S, et al. The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer acetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. Mult Scler Relat Disord. 2012 Apr 1;1(2):81-86.	Projekt badania klinicznego i charakterystyka wyjściowa pacjentów.
Liu 1999	Liu C, Blumhardt LD. Randomised, double blind, placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis analysed by area under disability/time curves. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Oct;67(4):451-6.	Analiza wtórna wyników z badania PRISMS.
Liu 2000a	Liu C, Blumhardt LD. Benefits of glatiramer acetate on disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. An analysis by area under disability/time curves. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. J Neurol Sci. 2000 Dec 1;181(1-2):33-7.	Analiza <i>post-hoc</i> badania Johnson 1995.
Liu 2000b	Liu C, Blumhardt LD. Disability outcome measures in therapeutic trials of relapsing-remitting multiple sclerosis: effects of heterogeneity of disease course in placebo cohorts. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Apr;68(4):450-7.	Analiza <i>post-hoc</i> badań Johnson 1995 i badania PRISMS, dotyczy tylko grup placebo

Liu 2002	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. <i>Mult Scler.</i> 2002 Feb;8(1):10-4.	Analiza wtórna wyników z badania PRISMS.
Miller 2008	Miller A, Spada V, Beerkircher D, Kreitman RR. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Mult Scler.</i> 2008 May;14(4):494-9.	Badanie otwarte octanu glatirameru, nierandomizowane.
Miller 2011	Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon {beta}-1a. <i>Mult Scler.</i> 2011 Jun;17(6):734-42.	Analiza <i>post-hoc</i> wyników badania MSCRG.
OWIMS	The Once Weekly Interferon for MS Study Group. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. <i>Neurology.</i> 1999 Sep 11;53(4):679-86.	Dawkowanie interferonu beta-1a niezgodne z zarejestrowanym
Patten 2001	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. <i>Mult Scler.</i> 2001 Aug;7(4):243-8.	Analiza wtórna wyników z badania PRISMS.
PRISMS-4	PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. <i>Neurology.</i> 2001 Jun 26;56(12):1628-36.	Kontynuacja badania PRISMS, brak grupy otrzymującej placebo.
Reder 2010	Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, et al. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. <i>Neurology.</i> 2010 Jun 8;74(23):1877-85	Badanie obserwacyjne dotyczące bezpieczeństwa interferonu beta-1a.
Rovaris 2001	Rovaris M, Comi G, Rocca MA, et al. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. <i>Brain.</i> 2001 Sep;124(Pt 9):1803-12.	Analiza <i>post-hoc</i> badania Comi 2001.

Rovaris 2003	Rovaris M, Comi G, Ladkani D, et al. Short-term correlations between clinical and MR imaging findings in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>AJNR Am J Neuroradiol.</i> 2003 Jan;24(1):75-81.	Analiza <i>post-hoc</i> badania Comi 2001.
Rovaris 2007	Rovaris M, Comi G, Rocca MA, et al. 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. <i>Mult Scler.</i> 2007 May;13(4):502-8.	Otwarta kontynuacja badania Comi 2001.
Rudick 2004	Rudick RA, Lee JC, Simon J, et al. Defining interferon beta response status in multiple sclerosis patients. <i>Ann Neurol.</i> 2004 Oct;56(4):548-55.	Analiza wtórna wyników badania Jacobs 1995.
Schwid 2007	Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, et al. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. <i>J Neurol Sci.</i> 2007 Apr 15;255(1-2):57-63.	Analiza <i>post-hoc</i> zmian zdolności poznawczych w 10-letniej kohorcie badania Johnson 1995.
Simon 1998	Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. <i>Ann Neurol.</i> 1998 Jan;43(1):79-87.	Dotyczy wyników MRI z badania MSCRG Brak poszukiwanych punktów końcowych.
Simon 1999	Simon JH, Jacobs LD, Campion MK, et al. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). <i>Neurology.</i> 1999 Jul 13;53(1):139-48.	Analiza dotycząca tylko pacjentów z grupy placebo.
Simon 2000	Simon JH, Lull J, Jacobs LD, et al. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS: MSCRG trial of interferon beta-1a. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. <i>Neurology.</i> 2000 Jul 25;55(2):185-92.	Dotyczy wyników MRI z badania MSCRG Brak poszukiwanych punktów końcowych.
Sormani 2002	Sormani MP, Bruzzi P, Comi G, Filippi M. MRI metrics as surrogate markers for clinical relapse rate in relapsing-remitting MS patients. <i>Neurology.</i> 2002 Feb 12;58(3):417-21.	Analiza <i>post-hoc</i> badania Comi 2001.
Sormani 2005	Sormani MP, Bruzzi P, Comi G, Filippi M. The distribution of the magnetic resonance imaging response to glatiramer acetate in multiple sclerosis. <i>Mult Scler.</i> 2005 Aug;11(4):447-9.	Analiza <i>post-hoc</i> badania Comi 2001. Dotyczy wyłącznie radiologicznych punktów końcowych.

Weinstein 1999	Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, et al. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. Arch Neurol. 1999 Mar;56(3):319-24.	Re-analiza badania Johnson 1995 pod kątem zmian kognitywnych.
Wolinsky 2001	Wolinsky JS, Narayana PA, Johnson KP, et al. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center. Mult Scler. 2001 Feb;7(1):33-41.	Otwarta kontynuacja badania Johnson 1995.
Wolinsky 2002	Wolinsky JS, Comi G, Filippi M, et al. Copaxone's effect on MRI-monitored disease in relapsing MS is reproducible and sustained. Neurology. 2002 Oct 22;59(8):1284-6.	Otwarta kontynuacja badania Comi 2001.
Wynn 2008	Wynn D, Meyer C, Allen N, O'Brien D. Optimal dosing of immunomodulating drugs: A dose-comparison study of GA in RRMS. Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology 2008 3:1 (137-151)	Badanie nowej, zwiększonej dawki octanu glatirameru (40 mg) vs dawka standardowa (20 mg).
Zhao 2000	Zhao GJ, Koopmans RA, Li DK, Bedell L, Paty DW. Effect of interferon beta-1b in MS: assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. Neurology. 2000 Jan 11;54(1):200-6.	Analiza <i>post-hoc</i> wyników MRI z badania IFNB-MS.

7.11 Opis badań włączonych do porównania pośredniego

Poniżej przedstawiono metodologię, wiarygodność, opis populacji i punktów końcowych zastosowanych w badaniach klinicznych komparatorów (octanu glatirameru, interferonu beta-1a i interferonu beta-1b), włączonych do porównania pośredniego z fumaranem dimetylu.

7.11.1 Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego

Zestawienie charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 105.

Wszystkie zakwalifikowane badania były kontrolowanymi randomizowanymi badaniami klinicznymi. Większość badań było badaniami wielośrodowymi z wyjątkiem badań Bornstein 1987 i Calabrese 2012. Większość badań przeprowadzono z zastosowaniem podwójnej ślepej próby z wyjątkiem 3 badań (Calabrese 2012, REGARD, BECOME), w których zastosowano zaślepienie wyłącznie osób oceniających efekty leczenia. Ponadto w badaniu Kappos 2011 i BRAVO zastosowano schemat otwarty w grupach otrzymujących interferon beta-1a, a w pozostałych – podwójne zaślepienie. Badanie CombiRx było badaniem czynnikowym (2x2) z randomizacją przeprowadzoną w stosunku 2:1:1 do grupy stosującej jednocześnie interferon beta-1a i octan glatirameru lub każdy z leków oddzielnie plus placebo.

Okres obserwacji w poszczególnych badaniach wahał się od 13 tyg. (Wroe 2005) do 3 lat (CombiRx), w 9 badaniach wyniósł 2 lata. W przypadku badań COPOLYMER, IMPROVE, IFNB-MS, Knobler 1993 i Wroe 2005 uczestnikom zaproponowano wzięcie udziału w podłużonych fazach badań (*extension phase*). Dane dotyczące skuteczności w niniejszym przeglądzie pochodzą z głównych faz poszczególnych badań i dotyczą 2-letniego okresu obserwacji.

Wszystkie badania dotyczyły populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Wyjątkiem jest badanie BECOME, w którym 80% stanowili pacjenci z RRMS, a pozostali – pacjenci z zespołem klinicznie izolowanym (CIS).

Do analizy włączono tylko te grupy, w których pacjenci otrzymywali octan glatirameru, interferon beta-1a lub interferon beta-1b w zarejestrowanych dawkach. Z analizy wykluczono więc po jednej grupie z badania BEYOND (N=899; interferon beta-1b w dawce 500 µg co drugi dzień), IFNB-MS (N=125; 50 µg interferonu beta-1b co drugi dzień) oraz trzy grupy z badania Knobler 1993 (N=6, 25 µg interferonu beta-1b co drugi dzień; N=6, 125 µg co drugi dzień; N=6; 500 µg co drugi dzień). Ponadto z analizy wykluczono z badania Kappos 2011 grupę otrzymującą ocrelizumab (N=111) oraz z badania BRAVO grupę otrzymującą laquinimod (N=434), które nie stanowiły komparatora w niniejszej analizie. Z analizy wykluczono grupę otrzymującą jednocześnie octan glatirameru i interferon beta-1a (N=499) podczas badania CombiRx.

Tab. 105. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dime-tylu (porównanie pośrednie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
badania dotyczące octanu glatirameru vs placebo									
Bornstein 1987 ¹²	1 kraj (Izrael) 1 ośrodek	50	2 lata (104 tyg.)	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 20 – 35.	octan glatirameru: 20 mg raz dziennie podskórnym (N=25)	placebo (N=25)	tak	jednoośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
European/ Canadian GA (Comi 2001 ¹⁴)	7 krajów (Europa i Kanada) 29 ośrodków	239	9 mies.	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 18-50 lat.	octan glatirameru: 20 mg raz dziennie podskórnym (N=119)	placebo (N=120)	tak	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
COPOLYMER (Johnson 1995 ¹³)	1 kraj (Stany Zjednoczone) 11 ośrodków	251	2 lata (104 tyg.) + 11 mies. w przedłużonej fazie (publikacja Johnson 1998) ⁵⁴	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 18-45 lat.	octan glatirameru: 20 mg raz dziennie podskórnym (N=125)	placebo (N=125)	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
badania dotyczące octanu glatirameru vs interferon beta-1a									

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
Calabrese 2012 ¹⁶	bd 1 ośrodek	165	2 lata (104 tyg.)	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 18-55 lat.	octan glatirameru: 20 mg raz dziennie podskórnie(N=55)	interferon beta-1a: 30 µg raz w tyg. (N=55) 44 µg tiw (N=55)	tak	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z zaślepieniem wyłącznie osób oceniających efekty leczenia	równoległe
CombiRx (Lindsey 2012, ¹⁸ Lublin 2013 ¹⁷)	2 kraje (Stany Zjednoczone i Kanada) 68 ośrodków#	1 008	3 lata (36 mies.) + 90 mies. w fazie przedłużonej	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 18-60 lat.	octan glatirameru + placebo: 20 mg raz dziennie podskórnie(N=259)	interferon beta-1a + placebo: 30 µg raz w tyg. (N=250) octan glatirameru + interferon beta-1a GA 20 mg raz dziennie podskórnie + IFNb-1a 30 µg raz w tyg. (N=499)	tak	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	badanie czynnikowe
REGARD (Mikol 2008 ¹⁵)	14 krajów (Argentyna, Europa, Stany Zjednoczone) 80 ośrodków*	764	96 tyg.	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 18-60 lat.	octan glatirameru: 20 mg raz dziennie podskórnie(N=378)	interferon beta-1a: 44 µg tiw (N=386)	tak	wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone z zaślepieniem wyłącznie osób oceniających efekty leczenia	równoległe
badania dotyczące octanu glatirameru vs interferon beta-1b									

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
BECOME (Cadavid 2011 ¹⁹)	1 kraj (Stany Zjednoczone) 2 ośrodki	75	2 lata (104 tyg.)	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna (80%) i z zespołem klinicznie izolowanym (20%).	octan glatirameru: 20 mg raz dziennie podskórnie(N=39)	interferon beta-1b: 250 µg co 2 dni (N=36)	tak	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z zaślepieniem wyłącznie osób oceniających efekty leczenia	równoległe
BEYOND (O'Connor 2009 ²⁰)	36 kraje (Stany Zjednoczone, Ameryka Południowa, Europa) 198 ośrodków	2244	2 lata (104 tyg.)	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 18-35 lat.	octan glatirameru: 20 mg raz dziennie podskórnie(N=448)	interferon beta-1b: 250 µg co drugi dzień (N=897) 500 µg co drugi dzień (N=899)	tak	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
badania dotyczące interferonu beta-1a vs placebo									
BRAVO (Vollmer 2014 ²⁷)	18 krajów (Północna Ameryka, Europa- w tym Polska, Azja, Środkowa Ameryka, Południowa Afryka) ^{##} 155 ośrodków	1 331	2 lata (104 tyg.)	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 18-55 lat	interferon beta-1a: 30 µg raz w tyg. (N=447)	placebo (N=450) laquinimod: 0,6 mg na dzień (N=434)	tak	wieloośrodkowe, częściowo zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, z zaślepieniem osób oceniających efekty leczenia ^{**}	równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
IMPROVE (De Stefano 2010, ²¹ De Stefano 2012 ²²)	bd	180	16 tyg. + 24 tyg. w przedłużonej fazie, zaślepionej wyłącznie wobec personelu oceniającego bez grupy kontrolnej	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 18-60 lat.	interferon beta-1a: 44 µg tiw (N=120)	placebo (N=60)	tak	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
Kappos 2011 ²³	20 krajów (Północna Ameryka, Ameryka Południowa, Europa, Azja) 79 ośrodków	220	24 tyg.	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 18-55 lat	ocrelizumab: 600 mg dziennie w 15 dniowych cyklach co 3 tyg. (N=56) 2000 mg dziennie w 15 dniowych cyklach co 3 tyg. (N=55)	placebo (N=54) interferon beta-1a: 30 µg raz w tyg. (N=55)	tak	wieloośrodkowe, częściowo zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją**	równoległe
MSCRG (Jacobs 1996 ²⁴)	1 kraj (Stany Zjednoczone) 4 ośrodki	301	2 lata (104 tyg.)	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 18-55 lat.	interferon beta-1a: 30 µg raz w tyg. (N=158)	placebo (N=143)	tak	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
PRISMS (Ebers 1998, ²⁵ Cohen 2010 ²⁶)	9 krajów (Europa, Kanada, Australia) 22 ośrodki	560	2 lata (104 tyg.)	Dorośli pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna.	interferon beta-1a: 22 µg tiw (N=189) 44 µg tiw (N=184)	placebo (N=187)	tak	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
badania dotyczące interferonu beta-1b vs placebo									
IFNB-MS (IFNB-MS Study Group, ²⁸ Patty 1993 ²⁹)	2 kraje (Stany Zjednoczone i Kanada) 11 ośrodków	372	2 lata + 3 lata w fazie przedłużonej (publikacja IFNB Multiple Sclerosis Study Groupa 1995 ⁵⁵)	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 18-50 lat.	interferon beta-1b: 250 µg co drugi dzień (N=124) 50 µg co drugi dzień (N=125)	placebo (N=123)	tak	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z jednoczesnym zaślepieniem osób oceniających efekty leczenia	równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
Knobler 1993 ³⁰	1 kraj (Stany Zjednoczone) 3 ośrodki	31	24 tyg. w fazie ustalania dawki a następnie do 3 lat + 3 lata w fazie przedłużonej	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 18-50 lat.	interferon beta-1b: 25 µg co drugi dzień (N=6) 125 µg co drugi dzień (N=6) 250 µg co drugi dzień (N=6) 500 µg co drugi dzień (N=6)	placebo (N=7)	tak	wiełośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
Wroe 2005 ³¹	2 kraje (Wielka Brytania, Niemcy) 9 ośrodków	98	13 tyg. + do 2. lat w fazie przedłużonej	Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane, postać rzutowo-remisyjna, w wieku 18-55 lat.	interferon beta-1b: 250 µg co drugi dzień (N=65) [†]	placebo (N=33)	tak	wiełośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
<p>* na podstawie rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov: NCT00078338 ** w grupie interferonu beta-1a zastosowano schemat otwarty, w pozostałych grupach – podwójne zaślepienie # ośrodki prywatne i akademickie ## na podstawie rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov: NCT00605215 † zastosowano różne tempo zwiększenia dawki interferonu beta-1b – szybkie (125 µg co drugi dzień przez 2 tyg. a następnie 250 µg co dwa dni; N=31) oraz wolne (od 62,5 µg co drugi dzień i zwiększane o 62,5µg dwa razy w tyg. co 10 dni; N=31) BID – dwa razy dziennie TID – trzy razy dziennie TIW – trzy razy w tygodniu</p>									

7.11.2 Wiarygodność badań zakwalifikowanych do porównania pośredniego

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania włączone do porównania pośredniego są badaniami typu IIA według klasyfikacji AOTM, z grupami równoległymi. Jakość badań oceniono na umiarkowaną – średnia ocena ze wszystkich badań wniosła 4 pkt. w skali Jadad. Obniżona ocena badań wynikała z braku opisu metody randomizacji (1 badanie), braku zaślepienia (5 badania) lub braku opisu metody zaślepienia (5 badań). W większości badań przeprowadzono analizę wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*). W większości badań nie podano zastosowanej hipotezy zerowej z wyjątkiem badania BECOME, które było badaniem typu *superiority*.

Zestawienie ocen jakości badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wg wytycznych AOTM, znajduje się w Tab. 106.

Tab. 106. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dime-tylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego: wg skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda badania	Randomizacja (opis procedury przypisania pacjentów do grupy)	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania (%)	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
badania dotyczące octanu glatirameru vs placebo									
Bornstein 1987	jednośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2 (randomizacja parami dobranymi wg płci, l. rzutów i stopnia niepełnosprawności)	1	1 (14%)	4	II A	bd	zmodyfikowana ITT	bd
European/Canadian GA	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2 (pacjenci byli randomizowani komputerowo przez TEVA Data Management Department)	1	1 (6%)	4	II A	bd	ITT	Teva Pharmaceutical

Badanie	Metoda badania	Randomizacja (opis procedury przypisania pacjentów do grupy)	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania (%)	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
COPOLYMER	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2 (randomizacja przeprowadzona centralnie)	2	1 (14%)	5	II A	bd	ITT	Teva Pharmaceutical
badania dotyczące octanu glatirameru vs interferon beta-1a									
Calabrese 2012	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z zaślepieniem wyłącznie osób oceniających efekty leczenia	2 (randomizacja przeprowadzono komputerowo)	0	1 (15%)	3	II A	bd	per-protocol	niezależny grant medyczny od firmy Merck
CombiRx	wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2 (randomizacja blokowa przeprowadzona za pomocą systemu Data Entry System)	2	1 (19%)	5	IIA	bd	zmodyfikowana ITT	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)

Badanie	Metoda badania	Randomizacja (opis procedury przypisania pacjentów do grupy)	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania (%)	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
REGARD	wiełośrodkowe, otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone z zaślepieniem wyłącznie osób oceniających efekty leczenia	2 (centralna ze stratyfikacją wg ośrodka, przeprowadzona za pomocą systemu komputerowego)	0	1 (18%)	3	II A	bd	ITT w analizie skuteczności i zmodyfikowana ITT w analizie bezpieczeństwa	EMD Serono Pfi zer
badania dotyczące octanu glatirameru vs interferon beta-1b									
BECOME	wiełośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z zaślepieniem wyłącznie osób oceniających efekty leczenia	2 (randomizacja ze stratyfikacją wg ośrodka i ze względu na liczbę zmian widocznych w badaniu MRI)	0	1 (25%)	3	II A	superiority	ITT	Bayer Schering Pharma

Badanie	Metoda badania	Randomizacja (opis procedury przypisania pacjentów do grupy)	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania (%)	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
BEYOND	wieośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2 (randomizacja centralna, blokowa z regionalną stratyfikacją)	2	1 (16%)	5	II A	bd	per-protocol w analizie skuteczności i zmodyfikowana ITT w analizie bezpieczeństwa	Bayer HealthCare Pharmaceuticals
badania dotyczące interferonu beta-1a vs placebo									
BRAVO	wieośrodkowe, częściowo zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, z zaślepieniem osób oceniających efekty leczenia*	2 (randomizacja przeprowadzona komputerowo przez Teva ze stratyfikacją wg ośrodka)	0	1 (18%)	3	IIA	bd	per-protocol	Teva Pharmaceutical Industries
IMPROVE	wieośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2 (randomizacja centralna)	1	1 (6%)	4	II A	bd	ITT	Merck

Badanie	Metoda badania	Randomizacja (opis procedury przypisania pacjentów do grupy)	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania (%)	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Kappos 2011	wieloośrodkowe, częściowo zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją*	2 (randomizacja centralna za pomocą systemu IVRS)	0	1 (11%)	3	II A	bd	ITT	F Hoffmann-La Roche Ltd. Biogen Idec
MSCRG	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2 (randomizacja typu <i>biased-coin</i>)	2	1 (13%) [†]	5	II A	bd	ITT	National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Biogen
PRISMS	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2 (randomizacja przeprowadzona komputerowo ze stratyfikacją wg ośrodka)	2	1 (10%)	5	II A	bd	ITT	Ares-Serono International SA
badania dotyczące interferonu beta-1b vs placebo									

Badanie	Metoda badania	Randomizacja (opis procedury przypisania pacjentów do grupy)	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania (%)	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
IFNB-MS	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z jednoczesnym zaślepieniem osób oceniających efekty leczenia	2 (randomizacja przeprowadzona centralnie)	1	1 (17%)	4	II A	bd	ITT	Triton Biosciences Berlex Laboratories
Knobler 1993	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1 (bd)	2	1 (38%)	4	II A	bd	ITT	Triton Biosciences Berlex Laboratories

Badanie	Metoda badania	Randomizacja (opis procedury przypisania pacjentów do grupy)	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania (%)	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Wroe 2005	wiełośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2 (randomizacja blokowa do grupy IFNb-1b 250 µg lub placebo i ponowna randomizacja do grupy o szybkim lub wolnym tempie zwiększaniu dawki)	1	1 (0,3%)	4	II A	bd	ITT	Schering AG
<p>* w grupie interferonu beta-1a zastosowano schemat otwarty, w pozostałych grupach – podwójne zaślepienie †dotyczy pacjentów, którzy zostali utraceni z obserwacji (lost to follow-up), przedwcześnie przegrali iniekcje lekami, przegrali iniekcje z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub zgonu</p>									

7.11.3 Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego

Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do porównania pośredniego zawiera Tab. 107.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do zakwalifikowanych badań przedstawiono w Tab. 108.

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2001 roku. Wyjątkiem jest badanie BECOME, do którego włączano również pacjentów z zespołem klinicznie izolowanym (20%). W większości badań włączano pacjentów, u których wystąpił co najmniej jeden rzut choroby w ciągu roku lub dwóch lat przed przystąpieniem do badania. Ponadto w większości badań kryteria kwalifikacji zakładały, że w momencie randomizacji pacjenci mieli co najwyżej 5 lub 5,5 punktów w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej EDSS.

Średnia wieku pacjentów włączonych do wszystkich badań była zbliżona i wyniosła około 35 lat. W większości badań ponad połowę stanowiły kobiety (>65%). Wyjątkiem było badanie Knobler 1993, w którym kobiety w grupie interferonu beta-1b stanowiły tylko 33%. Średni czas trwania choroby różnił się pomiędzy badaniami i wyniósł od 0,9 lat w badaniu BECOME do 7 lat w badaniu Kappos 2011. Średnia liczba punktów wg skali EDSS wahała się od 1,9 w grupie interferonu beta-1a w badaniu Calabrese 2012 do 3,2 w grupie placebo w badaniu Bornstein 1987. Średnia liczba rzutów stwardnienia rozsianego w ciągu roku i dwóch lat poprzedzających badanie wyniosła odpowiednio średnio 1,5 rzutów oraz 3 rzuty.

Tab. 107. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
badania dotyczące octanu glatirameru vs placebo		
Bornstein 1987	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 20-35 lat, - postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego, - obecność 2 udokumentowanych rzutów w wywiadzie w ciągu 2 lat poprzedzających badanie, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-6, - stabilny stan emocjonalny. 	<ul style="list-style-type: none"> - nie spełnienie kryteriów kwalifikacji

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
European/ Canadian GA	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-50 lat, - rozpoznanie stwardnienia rozsianego minimum od 1 roku, - postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego, - minimum 1 rzut w wywiadzie w ciągu 2 lat poprzedzających badanie, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5, - obecność przynajmniej jednego wzmacniającego się ogniska w przesiewowym badaniu MRI. 	<ul style="list-style-type: none"> - obecność rzutu w okresie poniżej 30 dni przed badaniem MRI wykonywanym przed włączeniem do badania, - steroidoterapia w okresie poniżej 30 dni przed badaniem MRI wykonywanym przed włączeniem do badania, - leczenie octanem glatirameru lub mieliną doustnie w wywiadzie, - napromienianie układu chłonnego w wywiadzie, - stosowanie immunosupresantów lub czynników cytotoksycznych w ciągu poprzedzających 2 lat, - stosowanie azatiopryny, cyklosporyny, interferonów, deoksypergualiny lub kortykosteroidów przewlekle w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - stosowanie innych terapii eksperymentalnych stwardnienia rozsianego lub innych chorób, - obecność towarzyszących poważnych chorób somatycznych, psychicznych lub ciąży, - stwierdzona nadwrażliwość na gadolinę (gadolinium-DTPA), - niemożność poddania się powtarzanym badaniom MR.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
COPOLYMER	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-45 lat, - postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego, - obecność 2 (udokumentowanych przez neurologa lub okulistę) rzutów w wywiadzie w ciągu 2 lat poprzedzających badanie, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5. 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie octanem glatirameru, - wcześniejsza terapia immunosupresyjna lekami cytotoksycznymi (azatiopryną, cyklofosfamidem lub cyklosporyną), - stan po radioterapii układu limfatycznego, - ciąża, bądź karmienie piersią, - cukrzyca insulinozależna, - HIV (+), HTLV-I (+), - objawy choroby Lyme, - konieczność stosowania aspiryny, bądź NLPZ.
badania dotyczące octanu glatirameru vs interferon beta-1a		
Calabrese 2012	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18 -55 lat, - postać rzutowo-remisyjna wg kryteriów diagnostycznych McDonald/Polmana, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji ≤ 5,0 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie immunosupresyjne

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
CombiRx	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18 - 60 lat, - postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów Posera lub McDonalda, - obecność przynajmniej 2 rzutów (jeden rzut udokumentowany w MRI) w ciągu 3 lat poprzedzających badanie, - zmiany w MRI zgodne z kryteriami McDonalda z 2001 dla wielo- czasowego występowania choroby (rozsianie w czasie), - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5,5 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie interferonem beta lub octanem glatirameru, - rzuty choroby w ciągu 30 dni od badań przesiewowych, - leczenie zaostrzeń choroby steroidami (>100 mg/dobę) w ciągu 30 dni od "wizyty przesiewowej" lub stałe przyjmowanie steroidów, - udowodniona postępująca postać stwardnienia rozsianego, - immunoglobuliny przyjmowane dożylnie, azatiopryna, metotrek- sat, cyklosporyny, mitoksantron, cyklofosfamid, mykofenolan oraz przetoczenie osocza w ciągu 12 tyg. poprzedzających badanie, - stosowanie 4-aminopirydyny w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, - wcześniejsze stosowanie: natalizumabu, kladrybiny, szczepionki komórek T, alemtuzumabu, daklizumabu, rytuksymabu, zmienio- nych ligand peptydowych lub całkowite napromieniowanie tkanki limfatycznej, - napady padaczkowe, choroby: serca, płuc, wątroby, nerek, niedo- bór odporności lub inne poważne schorzenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
REGARD	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18 – 60 lat, - postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2001 roku, - brak leczenia octanem glatirameru lub interferonem w wywiadzie, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5, - co najmniej jeden rzut w ciągu 12 mies. poprzedzających badanie, - stabilny stan kliniczny lub poprawa w ciągu 4 tyg. poprzedzających randomizację. 	<ul style="list-style-type: none"> - ciąża lub karmienie piersią, - postępująca postać stwardnienia rozsianego, - leczenie steroidami lub hormonem adrenokortykotropowym w ciągu 4 tyg. poprzedzających badanie, - leczenie interferonem beta, octanem glatirameru lub kładrybiną, - naświetlanie węzłów chłonnych, - przetoczenie osocza w ciągu 3 mies. poprzedzających badanie, - podanie dożylnie globulin gamma w ciągu 6 mies. poprzedzających badanie, - leczenie cytokinami lub antycytkinowe w ciągu 3 mies. poprzedzających badanie, - terapia immunosupresyjna w ciągu 12 mies. poprzedzających badanie.
badania dotyczące octanu glatirameru vs interferon beta-1b		
BECOME	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-55 lat, - jedna z postaci choroby: <ul style="list-style-type: none"> • postać rzutowo-remisyjna wg kryteriów diagnostycznych McDonalda oraz wystąpienie co najmniej jednego rzutu potwierdzonego klinicznie i/lub zmianami w obrazie MRI w ciągu 6 mies. przed badaniem, lub • zespół klinicznie izolowany stwierdzony co najmniej 6 mies. przed badaniem, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5,5 	<ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie rzutu pomiędzy wizytą kwalifikacyjną a rozpoczęciem badania, - występowanie czynników uniemożliwiających przeprowadzenie badania MRI, - ciąża lub karmienie piersią, - alergia lub nadwrażliwość na gadolin, albuminę, interferony, GA, interferon, mannitol, - choroby serca, - czynna choroba wrzodowa.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
BEYOND	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-55 lat, - dotychczas nieleczone stwardnienie rozsiane, - postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2001 roku, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5, - co najmniej jeden rzut choroby w ciągu 24 mies. przed rozpoczęciem badania. 	<ul style="list-style-type: none"> - progresywna postać stwardnienia rozsianego lub choroby serca, - wcześniejsze przyjmowanie leków na stwardnienie rozsiane, - uczestnictwo w badaniach klinicznych leków na stwardnienie rozsiane, - przebycie ciężkiej depresji, nadużywanie alkoholu lub narkotyków, próby samobójcze, - poważne lub ostre choroby nerek, wątroby, zaburzenia czynności szpiku, niekontrolowana epilepsja, - nietolerancja, przeciwwskazania lub alergia na którykolwiek lek stosowany w badaniu, - występowanie czynników uniemożliwiających wykonanie badania MRI.
badania dotyczące interferonu beta-1a vs placebo		
BRAVO	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18–55 lat, - zdiagnozowana postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonalda, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji 0–5,5, - wystąpienie przynajmniej jednego rzutu choroby w ciągu 12 mies. przed rozpoczęciem badania lub dwóch rzutów w ciągu 24 mies. poprzedzających badanie, - lub jeden rzut choroby w ciągu 12-24 mies. przed rozpoczęciem badania oraz jedna zmiana widoczna po wzmocnieniu gadolinem w okresie 12 mies. przed rozpoczęciem badania. 	<ul style="list-style-type: none"> - progresywna postać stwardnienia rozsianego, - rzuty choroby leczone kortykosteroidami w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania, - stosowanie eksperymentalnych leków, badanych leków lub terapii immunosupresyjnej (w tym mitoksantronem) w ciągu 6 mies. poprzedzających badanie, - stosowanie octanu glatirameru w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania, - wcześniejsze stosowanie natalizumabu, laquinimodu, kladrybiny lub dowolnego interferonu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
IMPROVE	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-60 lat, - postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2001 roku, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5,5, - choroba trwająca od co najmniej 12 mies., - wystąpienie co najmniej jednego rzutu choroby i zmiany widocznej po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) w obrazie MRI w ciągu 6 mies. przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> - bd
Kappos 2011	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-55 lat, - postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2001 roku, - udokumentowane co najmniej dwa rzuty w ciągu 3 lat przed wizytą kwalifikacyjną, z czego jeden w ciągu ostatniego roku, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 1-6, - potwierdzona aktywność choroby: obecność co najmniej 6 zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI lub dwa rzuty w ciągu roku przed wizytą kwalifikacyjną. 	<ul style="list-style-type: none"> - pierwotnie postępująca lub wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego, - czas trwania choroby dłuższy niż 15 lat u pacjentów z liczbą pkt. wg EDSS ≤ 2, - inne autoimmunologiczne choroby w wywiadzie, - leczenie rytuksymabem, lekami blokującymi migrację limfocytów, interferonem beta, octanem glatirameru, immunoglobulinami, wykonanie plazmaferezy, leczenie immunosupresyjne w ciągu 12 tyg. poprzedzających badanie, - leczenie systemowymi glikokortykosteroidami w ciągu 4 tyg. poprzedzających badanie.
MSCRG	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-55 lat, - stwierdzone stwardnienie rozsiane od co najmniej roku, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 1,0-3,5, - co najmniej dwa udokumentowane rzuty choroby, - brak rzutu choroby przez co najmniej 2 mies. przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub interferonami, hormonem adrenokortykotropowym, lub kortykosteroidami w ciągu 2 mies. poprzedzających badanie, - ciąża lub karmienie piersią, - postępująca postać stwardnienia rozsianego lub choroby innej niż stwardnienie rozsiane, wpływająca na pogorszenie funkcjonowania narządów.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
PRISMS	<ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci, - klinicznie lub laboratoryjnie potwierdzone stwardnienie rozsiane postaci rzutowo-remisyjnej, co najmniej 1 rok przed rozpoczęciem badania, - wystąpienia co najmniej 2 rzutów w ciągu 2 lat poprzedzających badanie, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5. 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie interferonem, naświetlanie węzłów chłonnych, leczenie cyklofosfamidem lub innym immunomodulatorem lub lekiem immunosupresyjnym w ciągu 12 mies. poprzedzających badanie.
badania dotyczące interferonu beta-1b vs placebo		
IFNB-MS	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-50 lat, - klinicznie lub laboratoryjnie potwierdzone stwardnienie rozsiane, trwające co najmniej rok, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5,5, - co najmniej dwa rzuty choroby w ciągu 2 lat poprzedzających badanie, - kliniczna stabilność przez co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania oraz brak leczenia hormonem adrenokortykotropowym lub prednizonem w tym okresie. 	<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie azatropiną lub cyklofosfamidem.
Knobler 1993	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-50 lat, - klinicznie potwierdzona rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego, - co najmniej dwa rzuty choroby w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania, - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5,5. 	<ul style="list-style-type: none"> - bd

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wroe 2005	<ul style="list-style-type: none">- wiek 18-55 lat,- klinicznie lub laboratoryjnie potwierdzona rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsiane, trwające co najmniej rok,- wystąpienie co najmniej dwóch rzutów w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania,- brak rzutów lub pogorszenia stanu neurologicznego związanego z rzutem choroby, przez co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania.	<ul style="list-style-type: none">- wcześniejsze naświetlanie węzłów chłonnych, leczenie przeciwciałami, interferonami lub innymi rekombinowanymi cytokinami,- terapia immunosupresyjna w ciągu 6 mies. poprzedzających badanie,- leczenie kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym w ciągu 1 mies. poprzedzającego badanie,- klinicznie istotna choroba serca lub zaburzenie funkcjonowania wątroby, nerek lub szpiku kostnego, nietolerancja na NLPZ, duża depresja lub próba samobójcza w wywiadzie.

Tab. 108. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Interwencja, N	Wiek, średnia (\pm SD lub zakres), lata	Odsetek kobiet, %	Czas trwania choroby średnia (\pm SD lub zakres), lata	Rasa, n (%)					Leczenie przed rozpoczęciem badania	
					Biali	Czarni	Azjaci	Latynosi	Inni	Wcześniej leczeni, n (%)	Wcześniejsze terapię DMT, n (%)
Badania dotyczące octanu glatirameru vs placebo											
Bornstein 1987	Octan glatira- meru N=25	30 (bd)	56	4,9	23 (92)	-	-	-	-	-	-
	Placebo N=25	31 (bd)	60	6,1	25 (100)	-	-	-	-	-	-
European/ Canadian GA	Octan glatira- meru N=113	34,1 (\pm 7,4)	76,99	7,9 (\pm 5,5)	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo N=114	34 (\pm 7,5)	72,81	8,3 (\pm 5,5)	-	-	-	-	-	-	-
COPOLYMER	Octan glatira- meru N=125	34,58 (\pm 5,97)	70,4	7,25 (\pm 4,85)	118 (94,4)	-	-	-	7 (5,6)	-	-
	Placebo N=126	34,33 (\pm 6,49)	76,2	6,64 (\pm 5,09)	118 (93,65)	-	-	-	8 (6,35)	-	-
Badania dotyczące octanu glatirameru vs interferon beta-1a											
Calabrese 2012	Octan glatira- meru N=48	38,9 (\pm 10,2)	72,9	5,5 (\pm 6,1)	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Interwencja, N	Wiek, średnia (±SD lub zakres), lata	Odsetek kobiet, %	Czas trwania choroby średnia (±SD lub zakres), lata	Rasa, n (%)					Leczenie przed rozpoczęciem badania	
					Biali	Czarni	Azjaci	Latynosi	Inni	Wcześniej leczeni, n (%)	Wcześniejsze terapię DMT, n (%)
	Interferon beta-1a 30 µg N=47	34,8 (±9,6)	68	5,3 (±5,1)	-	-	-	-	-	-	-
	Interferon beta-1a 44 µg N=46	35,9 (±9,1)	69,5	5,7 (±4,9)	-	-	-	-	-	-	-
CombiRx	Octan glatira- meru N=259	39 (±9,5)	71,4	1,0 (±2,9)	234 (90,3)	-	-	-	-	-	-
	Interferon beta-1a 30 µg N=250	37,6 (±10,2)	69,2	1,4 (±4,0)	212 (84,8)	-	-	-	-	-	-
REGARD	Octan glatira- meru N=378	36,8 (±9,5)	72	-	355 (93,92)	16 (4,23)	1 (0,26)	-	6 (1,59)	-	-
	Interferon beta-1a 44 µg N=386	36,7 (±9,8)	69	3,7* (0,2 - 41,5)	360 (93,26)	16 (4,15)	2 (0,52)	-	8 (2,07)	-	-
Badania dotyczące octanu glatirameru vs interferon beta-1b											
BECOME	Octan glatira- meru N=39	36 (22 - 55)	64	1,2* (0,2 - 34)	24 (61,54)	11 (28,21)	0 (0)	4 (10,26)	-	1 (1,33)	1 (1,33)
	Interferon beta-1b N=36	36 (18 - 49)	75	0,9* (0,1 - 24)	15 (41,67)	10 (27,78)	1 (2,78)	10 (27,78)	-		

Badanie	Interwencja, N	Wiek, średnia (±SD lub zakres), lata	Odsetek kobiet, %	Czas trwania choroby średnia (±SD lub zakres), lata	Rasa, n (%)					Leczenie przed rozpoczęciem badania	
					Biali	Czarni	Azjaci	Latynosi	Inni	Wcześniej leczeni, n (%)	Wcześniejsze terapię DMT, n (%)
BEYOND	Octan glatirameru N=448	35,2 (bd)	68	5,1 (bd)	406 (90,63)	-	-	-	-	0 (0)	0 (0)
	Interferon beta-1b N=897	35,8 (bd)	70	5,3 (bd)	830 (92,53)	-	-	-	-		
Badania dotyczące interferonu beta-1a vs placebo											
BRAVO	Interferon beta-1a 30 µg N=447	38,5 (30,3 - 45,9)^	68,7	1,4 (0,3 - 4,7)^,\$	-	-	-	-	-	-	42 (9,4)
	Placebo N=450	37,5 (30,3 - 45,4)^	71,3	1,2 (0,3 - 4)^,\$	-	-	-	-	-	-	27 (6)
IMPROVE	Interferon beta-1a 44 µg N=120	zakres 18-60	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo N=60		-	-	-	-	-	-	-	-	-
MSCRG	Interferon beta-1a 30 µg N=158	36,7 (±0,57)	75	6,6 (±0,46)	147 (93,04)	11 (6,96)	-	-	0 (0)	-	-
	Placebo N=143	36,9 (±0,64)	72	6,4 (±0,49)	131 (91,61)	9 (6,29)	-	-	3 (2,1)	-	-

Badanie	Interwencja, N	Wiek, średnia (±SD lub zakres), lata	Odsetek kobiet, %	Czas trwania choroby średnia (±SD lub zakres), lata	Rasa, n (%)					Leczenie przed rozpoczęciem badania	
					Biali	Czarni	Azjaci	Latynosi	Inni	Wcześniej leczeni, n (%)	Wcześniejsze terapię DMT, n (%)
Kappos 2011	Interferon beta-1a 30 µg N=54	38,1 (±9,3)	59	5,3 (0,8 - 35,2)#	53 (98%)	-	-	-	-	-	17 (31)
	Placebo N=54	38,0 (8,8)	67	4,8 (0,6 - 26,2)#	52 (96%)	-	-	-	-	-	16 (30)
PRISMS	Interferon beta-1a 22 µg N=189	34,8 (bd)*	67	5,4 (bd)*	-	-	-	-	-	-	-
	Interferon beta-1a 44 µg N=184	35,6 (bd)*	66	6,4 (bd)*	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo N=187	34,6 (bd)*	75	4,3 (bd)*	-	-	-	-	-	-	-
Badania dotyczące interferonu beta-1b vs placebo											
IFNB-MS	Interferon beta-1b N=124	35,2 (0,6+)	69,35	4,7 (0,4+)	116 (93,55)	-	-	-	8 (6,45)	-	-
	Placebo N=123	36 (0,6+)	71,54	3,9 (0,3+)	116 (94,31)	-	-	-	7 (5,69)	-	-
Knobler 1993	Interferon beta-1b N=6	35,4 (bd)	33,33	4,2 (bd)	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo N=7	34,5 (bd)	71,43	7 (bd)	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Interwencja, N	Wiek, średnia (±SD lub zakres), lata	Odsetek kobiet, %	Czas trwania choroby średnia (±SD lub zakres), lata	Rasa, n (%)					Leczenie przed rozpoczęciem badania	
					Biali	Czarni	Azjaci	Latynosi	Inni	Wcześniej leczeni, n (%)	Wcześniejsze terapię DMT, n (%)
Wroe 2005	Interferon beta-1b N=65	35 (19 - 56)	73,85	-	-	-	-	-	-	-	-
	Placebo N=33	38 (19 - 51)	72,73	-	-	-	-	-	-	-	-
^ mediana (percentyl 25 – percentyl 75) * mediana (zakres) # od pojawienia się objawów choroby \$ od diagnozy choroby + błąd standardowy średniej DMT – terapia modyfikująca przebieg choroby (ang.: <i>Disease Modifying Therapy</i>)											

Cd. Tab. 108. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Interwencja, N	Wynik w skali EDSS, średnia (±SD)	Rzuty choroby w poprzednich latach		
			Liczba rzutów w roku poprzedzającym badanie, średnia (±SD)	Liczba rzutów w ciągu dwóch lat poprzedzających badanie, średnia (±SD)	Co najmniej dwa rzuty w ciągu dwóch lat poprzedzających badanie, n (%)
Badania dotyczące octanu glatirameru vs placebo					
Bornstein 1987	Octan glatirameru N=25	2,9 (bd)	-	3,8 (bd)	-
	Placebo N=25	3,2 (bd)	-	3,9 (bd)	-
European/ Canadian GA	Octan glatirameru N=113	2,3 (±1,1)	-	2,8 (±1,8)	-
	Placebo N=114	2,4 (±1,2)	-	2,5 (±1,4)	-
COPOLYMER	Octan glatirameru N=125	2,82 (±1,19)	-	2,91 (±1,26)	-
	Placebo N=126	2,42 (±1,28)	-	2,93 (±1,13)	-
Badania dotyczące octanu glatirameru vs interferon beta-1a					
Calabrese 2012	Octan glatirameru N=48	2,1 (±1,1)	-	-	-
	Interferon beta-1a 30 µg N=47	1,9 (±0,8)	-	-	-

Badanie	Interwencja, N	Wynik w skali EDSS, średnia (\pm SD)	Rzuty choroby w poprzednich latach		
			Liczba rzutów w roku poprzedzającym badanie, średnia (\pm SD)	Liczba rzutów w ciągu dwóch lat poprzedzających badanie, średnia (\pm SD)	Co najmniej dwa rzuty w ciągu dwóch lat poprzedzających badanie, n (%)
	Interferon beta-1a 44 μ g N=46	1,9 (\pm 1,0)	-	-	-
CombiRx	Octan glatirameru N=259	1,9 (\pm 1,2)	1,6 (\pm 0,7)	-	-
	Interferon beta-1a 30 μ g N=250	2,0 (\pm 1,2)	1,7 (\pm 0,9)	-	-
REGARD	Octan glatirameru N=378	2,33 (\pm 1,31)	-	-	90 (23,81)
	Interferon beta-1a 44 μ g N=386	2,35 (\pm 1,28)	1 (0 - 5)*	-	90 (23,32)
Badania dotyczące octanu glatirameru vs interferon beta-1b					
BECOME	Octan glatirameru N=39	2 (0 - 5,5)*	-	-	-
	Interferon beta-1b N=36	2 (0 - 5)*	-	-	-

Badanie	Interwencja, N	Wynik w skali EDSS, średnia (±SD)	Rzuty choroby w poprzednich latach		
			Liczba rzutów w roku poprzedzającym badanie, średnia (±SD)	Liczba rzutów w ciągu dwóch lat poprzedzających badanie, średnia (±SD)	Co najmniej dwa rzuty w ciągu dwóch lat poprzedzających badanie, n (%)
BEYOND	Octan glatirameru N=448	2,28 (bd)	1,6 (bd)	-	-
	Interferon beta-1b N=897	2,35 (bd)	1,6 (bd)	-	-
Badania dotyczące interferonu beta-1a vs placebo					
BRAVO	Interferon beta-1a 30 µg N=447	2,5 (1,5 – 3,5)**	1,0 (1,0 – 2,0)**	2,0 (1,0 – 2,0)**	-
	Placebo N=450	2,5 (1,5 – 3,5)**	1,0 (1,0 – 2,0)**	2,0 (1,0 – 2,0)**	-
IMPROVE	Interferon beta-1a 44 µg N=120	-	-	-	-
	Placebo N=60	-	-	-	-
MSCRG	Interferon beta-1a 30 µg N=158	2,4 (±0,8)	-	-	-
	Placebo N=143	2,3 (±0,8)	-	-	-
Kappos 2011	Interferon beta-1a 30 µg N=54	3,1 (±1,5)	-	-	-

Badanie	Interwencja, N	Wynik w skali EDSS, średnia (\pm SD)	Rzuty choroby w poprzednich latach		
			Liczba rzutów w roku poprzedzającym badanie, średnia (\pm SD)	Liczba rzutów w ciągu dwóch lat poprzedzających badanie, średnia (\pm SD)	Co najmniej dwa rzuty w ciągu dwóch lat poprzedzających badanie, n (%)
	Placebo N=54	3,2 (\pm 1,4)	-	-	-
PRISMS	Interferon beta-1a 22 μ g N=189	2,5 (\pm 1,2)	-	3 (\pm 1,1)	108 (57,14)
	Interferon beta-1a 44 μ g N=184	2,5 (\pm 1,3)	-	3 (\pm 1,1)	111 (60,33)
	Placebo N=187	2,4 (\pm 1,2)	-	3 (\pm 1,3)	110 (58,82)
Badania dotyczące interferonu beta-1b vs placebo					
IFNB-MS	Interferon beta-1b N=124	3 (0,1 $^{\wedge}$)	-	3,4 (0,2 $^{\wedge}$)	-
	Placebo N=123	2,8 (0,1 $^{\wedge}$)	-	3,6 (0,1 $^{\wedge}$)	-
Knobler 1993	Interferon beta-1b N=6	2,7 (bd)	-	4,0 (bd)	-
	Placebo N=7	3,1 (bd)	-	2,3 (bd)	-
Wroe 2005	Interferon beta-1b N=65	2,92 (bd)	-	2,66 (1 - 6)	-

Badanie	Interwencja, N	Wynik w skali EDSS, średnia (±SD)	Rzuty choroby w poprzednich latach		
			Liczba rzutów w roku poprzedzającym badanie, średnia (±SD)	Liczba rzutów w ciągu dwóch lat poprzedzających badanie, średnia (±SD)	Co najmniej dwa rzuty w ciągu dwóch lat poprzedzających badanie, n (%)
	Placebo N=33	3,09 (bd)	-	2,47 (1 – 6)	-
*mediana (zakres) ** mediana (percentyl 25 – percentyl 75) ^ błąd standardowy średniej					

7.11.4 Opis punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Poniższa tabela zawiera zestawienie istotnych klinicznie pierwszo- i drugorzędowych a także trzeciorzędowych punktów końcowych przyjętych w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Tab. 109. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Trzeciorzędowe punkty końcowe
badania dotyczące octanu glatirameru vs placebo			
Bornstein 1987	- brak rzutu w trakcie badania (<i>relapse-free</i>)	- częstość występowania rzutów, - zmiana w punktacji skali EDSS w grupach badanych w czasie od rozpoczęcia do zakończenia badania, - czas od momentu włączenia GA, po którym wystąpił początek postępu choroby.	- nie określono
European/Canadian GA	- suma wzmacniających się ognisk w badaniu MRI	- sumaryczna objętość wzmacniających się ognisk w badaniu MR, - odsetek pacjentów, u których stwierdzono obecność ognisk wzmacniających się, - liczba nowych ujawnionych wzmacniających się ognisk, - liczba nowych ognisk obecnych w obrazach T2-zależnych, - procentowa zmiana objętości ognisk widocznych w obrazach T2-zależnych, - zmiana w objętości ognisk hypointensywnych w obrazach T1-zależnych,	- częstość rzutów, - inne wyniki kliniczne.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Trzeciorzędowe punkty końcowe
COPOLYMER	<p>- średnia liczba rzutów obserwowanych od czasu włączenia do badania przez 2 lata.</p> <p>Rzut był definiowany jako pojawienie się nowego lub kolejne pojawienie się wcześniej obserwowanego objawu/ów neurologicznego/nych, trwające min. 48 godzin u osoby o stabilnym stanie klinicznym w trakcie poprzedzających 30 dni. Potwierdzeniem rzutu było stwierdzenie obecności obiektywnych objawów neurologicznych współistniejących z podwyższeniem punktacji w skali EDSS o min. 0,5 stopnia, o dwa punkty w jednym z siedmiu układów skali funkcjonalnej, lub o jeden punkt w dwóch lub więcej układach skali funkcjonalnej FS.</p>	<p>- brak rzutów w trakcie trwania badania (relapse-free),</p> <p>- czas, po którym wystąpił pierwszy rzut od momentu włączenia GA,</p> <p>- utrzymujący się postęp choroby (definiowanym jako wzrost punktacji w skali EDSS o min. 1 pełny stopień, utrzymujący się w ciągu dwóch wizyt odbywających się w odstępie minimum 12-tygodniowym),</p> <p>- średnia zmiany w punktacji skali EDSS w grupach badanych w czasie od rozpoczęcia do zamknięcia badania.</p>	- nie określono
badania dotyczące octanu glatirameru vs interferon beta-1a			
Calabrese 2012	<p>w publikacji nie podano informacji na temat pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych; podczas badania oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - roczną częstość rzutów (ARR), - zmianę w liczbie punktów wg skali EDSS, - nasilenie i aktywność choroby na podstawie obrazowania MRI. 	- nie określono	- nie określono

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Trzeciorzędowe punkty końcowe
CombiRx	<p>- roczna częstość rzutów (ARR)</p> <p>W badaniu oceniano 3 rodzaje rzutów: rzuty zdefiniowane w protokole (PDE), rzuty niezdefiniowane w protokole (NPDES) i prawdopodobne rzuty, zróżnicowane według momentu wystąpienia i zmian wg skali EDSS. Tylko PDG zostały ujęte w do wyliczenia ARR.</p>	<p>- potwierdzony postęp niepełnosprawności przez wzrost o 1 stopień w skali EDSS w przypadku pacjentów z oceną początkową $\leq 5,0$ oraz o 0,5 stopnia dla pacjentów z oceną $\geq 5,5$ trwający 6 mies. (2 kolejne kwartalne wizyty),</p> <p>- ogólna ocena niepełnosprawności wg skali MSFC,</p> <p>- zmiany w obrazie MRI.</p>	<p>- mediana zmiany EDSS,</p> <p>- poszczególne komponenty skali MSFC,</p> <p>- wybrane ilościowe zmiany w MRI,</p> <p>- stan bez aktywności klinicznej choroby (brak rzutów, brak progresji wg skali EDSS).</p>
REGARD	<p>- czas do rzutu choroby po 96 tyg. terapii.</p>	<p>- liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych w obrazie MRI,</p> <p>- liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem widocznych w obrazie MRI,</p> <p>- zmiana objętości zmian po wzmocnieniu gadolinem widocznych w obrazie MRI.</p>	<p>- liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem i nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI (zmiany CUA tj. <i>combined unique active lesion</i>),</p> <p>- zmiana objętości nowych zmian T1 i T2 zależnych widocznych w obrazie MRI,</p> <p>- objętość mózgu,</p> <p>- progresja niepełnosprawności według skali EDSS.</p>
badania dotyczące octanu glatirameru vs interferon beta-1b			

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Trzeciorzędowe punkty końcowe
BECOME	- zmiany w badaniu rezonansem magnetycznym (z potrójnym kontrastem gadolinowym, 3T MRI): skumulowana liczba aktywnych zmian – nowych lub wypełniających się kontrastem	<ul style="list-style-type: none"> - roczna częstość rzutów SR (rozpoznanie rzutu na podstawie kryteriów Schumachera), - progresja niepełnosprawności według skali EDSS, - progresja wg skali MSFC (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>), - zmiana funkcji kognitywnych wg <i>Cognitive Stability Index (CSI)</i>. 	- nie określono
BEYOND	- redukcja częstości rzutów stwardnienia rozsianego	<ul style="list-style-type: none"> - progresja niepełnosprawności według skali EDSS, - progresja zmian w badaniu MR, - jakość życia. 	- nie określono
badania dotyczące interferonu beta-1a vs placebo			

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Trzeciorzędowe punkty końcowe
BRAVO	<p>- roczna częstość rzutów</p> <p>Rzut choroby definiowano jako pojawienie się co najmniej jednego nowego objawu neurologicznego lub ponowne pojawienie się co najmniej jednego wcześniej obserwowanego objawu neurologicznego, przy braku gorączki, trwającego co najmniej ≥48h, poprzedzonego >30 dniami stabilnego lub poprawiającego się stanu zdrowia, z następującym jednym z poniższych: wzrostem wyniku w skali EDSS o 0,5 punktu, wzrostem o 1 pkt w dwóch z siedmiu systemów funkcjonalnych (ang. Functional Systems, FS) skali EDSS lub wzrostem o 2 pkt w jednym systemie funkcjonalnym.</p>	<p>- procentowa zmiana znormalizowanej objętości mózgu po 24 miesiącach terapii,</p> <p>- zmiana niepełnosprawności określona jako ryzyko pogorszenia wyniku w skali EDSS (progresję niepełnosprawności definiowano jako wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt jeśli wartość początkowa wynosiła od 0 do 5 lub wzrost wyniku o 0,5 pkt jeśli wartość początkowa wynosiła 5,5, trwająca przez 3 miesiące),</p> <p>Dodatkowo oceniono:</p> <p>- pogorszenie w skali EDSS trwające przez 6 miesięcy,</p> <p>- zmianę liczby zmian po wzmocnieniu gadolinem lub liczby nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian</p>	- nie określono
IMPROVE	- skumulowana liczba aktywnych zmian w obrazie MRI (CUA- <i>combined unique active lesions</i>) po 16 tyg. terapii.	<p>- łączna liczba pojedynczych, aktywnych zmian/pacjenta/skan MRI podczas fazy podwójnie zaślepionej (tyg. 1.-16.) w porównaniu do fazy z zastosowaniem utajnienia przydziału do grup wobec personelu oceniającego,</p> <p>- wskaźnik rzutów (relapse rate),</p> <p>- zmiana liczby punktów wg skali EDSS.</p>	- nie określono

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Trzeciorzędowe punkty końcowe
Kappos 2011	- liczba T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI po 12, 16 i 24 tyg. terapii.	<ul style="list-style-type: none"> - częstość rzutów (reapse rate) - brak rzutów w trakcie trwania badania (relapse-free), - całkowita liczba T1-zależnych zmian w obrazie MRI, - całkowita liczba nowych T1-zależnych zmian w obrazie MRI, - zmiana objętości T2-zależnych zmian w obrazie MRI w 24 tyg. terapii. 	- nie określono
MSCRG	- progresja niepełnosprawności według skali EDSS trwająca co najmniej 6 mies.	<ul style="list-style-type: none"> - roczna częstość rzutów (ARR), - rzut choroby w trakcie trwania badania, - brak rzutów w trakcie trwania badania (relapse-free), - zmiana liczby punktów wg EDSS, - liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem widocznych w obrazie MRI, - liczba objętości zmian T2-zależnych widocznych w obrazie MRI. 	- nie określono

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Trzeciorzędowe punkty końcowe
PRISMS	- rzut choroby w trakcie trwania badania	- czas do pierwszego i drugiego rzutu choroby, - brak rzutów w trakcie trwania badania (relapse-free), - progresja niepełnosprawności według skali EDSS trwająca co najmniej 3 mies., - ocena niewydolności ruchowej (ambulation index, arm-function index), - konieczność leczenia steroidami i hospitalizacji, - nasilenie i aktywność choroby na podstawie obrazowania MRI	- nie określono
badania dotyczące interferonu beta-1b vs placebo			
IFNB-MS	- roczna częstość rzutów (ARR), - brak rzutów w trakcie trwania badania (relapse-free),	- czas do pierwszego rzutu, - czas trwania rzutu choroby i jego nasilenie wg skali NRS, - zmiana liczby punktów wg skal EDSS i skali Scripps'a (NRS - <i>Neurological Rating Scale</i>) - nasilenie i aktywność choroby na podstawie obrazowania MRI.	- nie określono
Knobler 1993	- w publikacji nie podano informacji na temat pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych; podczas badania oceniano: - roczną częstość rzutów (ARR), - rzut choroby w trakcie trwania badania, - brak rzutów w trakcie trwania badania (relapse-free).	- nie określono	- nie określono

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Trzeciorzędowe punkty końcowe
Wroe 2005	<ul style="list-style-type: none"> - w publikacji nie podano informacji na temat pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych; podczas badania oceniano: - bezpieczeństwo terapii, - rzut choroby w trakcie trwania badania, - czas do pierwszego rzutu choroby, - brak rzutów w trakcie trwania badania (relapse-free), 	- nie określono	- nie określono
MSFC (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) – złożona skala oceny sprawności w stwardnieniu rozsianym			

7.12 Wyniki przeglądu badań pierwotnych włączonych do porównania pośredniego

Poniżej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego octanu glatirameru, interferonu beta-1a i interferonu beta-1b, które umożliwiły wykonanie porównania pośredniego z fumaranem dimetylu.

Dane jednostkowe dotyczące rocznej częstości rzutu (ARR) przedstawiono w aneksie 7.13

7.12.1 Skuteczność i bezpieczeństwo octanu glatirameru vs placebo

7.12.1.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

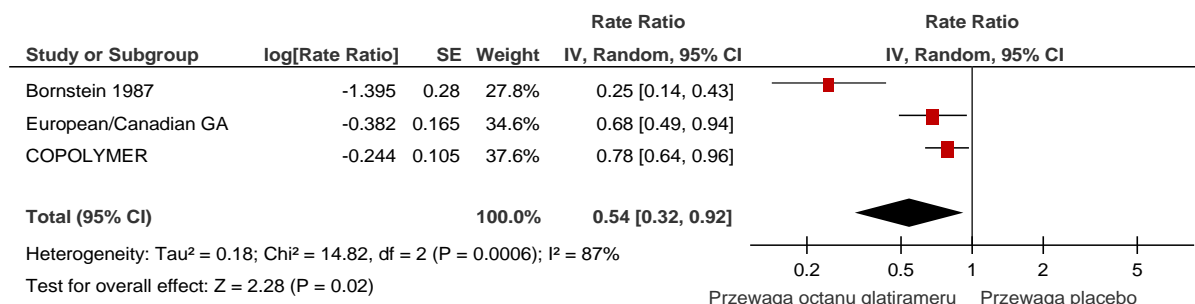
Dane z trzech badań octanu glatirameru vs placebo pozwoliły na oszacowanie rocznej częstości rzutów. Przeprowadzenie metaanalizy było niemożliwe ze względu na dużą heterogeniczność badań octanu glatirameru w porównaniu z placebo ($I^2 > 80\%$). Na Ryc. 62 i w Tab. 110 poglądowo zamieszczono wynik metaanalizy. Po wykluczeniu badania powodującego największą heterogeniczność (Bornstein 1987), metaanaliza wykazała przewagę octanu glatirameru w porównaniu do placebo pod względem istotnie mniejszej rocznej częstości rzutów ($ARR_{ratio}=0,75$; 95%CI: 0,63; 0,90; Ryc. 63).

Tab. 110. Porównanie skuteczności octanu glatirameru z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

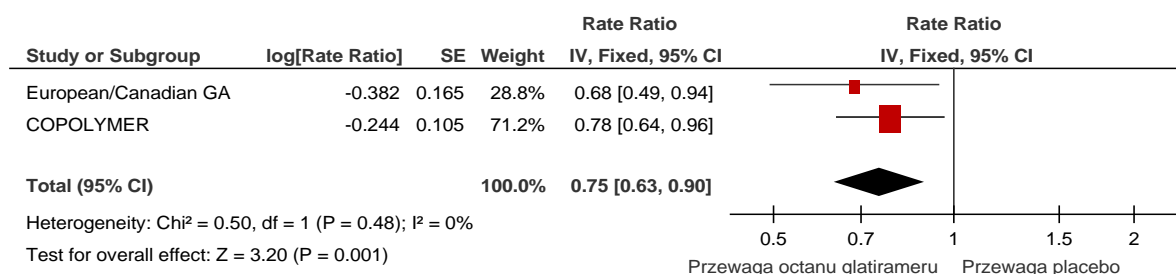
Badanie	Octan glatirameru		ARR	Placebo		ARR	p	ARR _{ratio} (95%CI) p
	Liczba rzutów	Osobolata		Liczba rzutów	Osobolata			
Bornstein 1987	16	50	0,32	62	48	0,12	bd	0,54 (0,32; 0,92) p=0,02 I ² =87%
European/ Canadian GA	61	83,25	0,73	91	84,75	1,07	bd	
COPOLYMER	161*	227,00*	0,59*	210*	232,00*	0,84*	bd	

* na podstawie publikacji źródłowej

Ryc. 62. Metaanaliza skuteczności octanu glatirameru z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów (wszystkie badania).



Ryc. 63. Metaanaliza skuteczności octanu glatirameru z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów (bez badania Bornstein 1987).



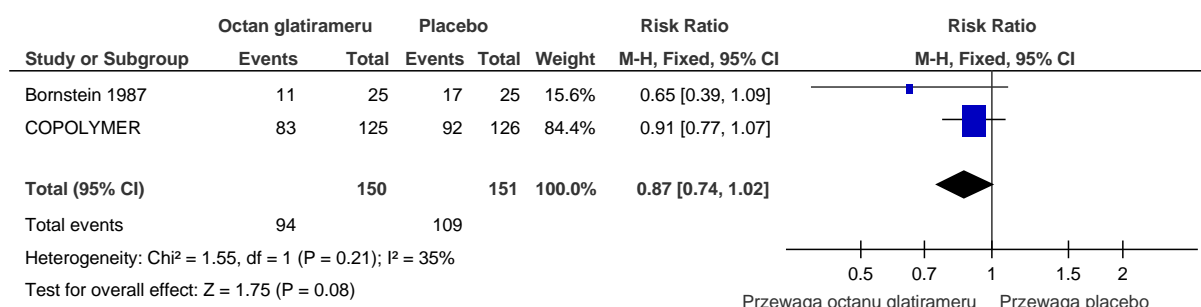
7.12.1.2 Rzut choroby

Dane dotyczące częstości rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii dostępne były w dwóch badaniach (Tab. 111). Metaanaliza wykazała, że ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego nie różniło się istotnie w grupie octanu glatirameru w porównaniu z grupą placebo (Ryc. 64).

Tab. 111. Porównanie skuteczności octanu glatirameru z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Badanie	Octan glatirameru			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Bornstein 1987	11	25	44,0	17	25	73,9	0,045	0,87 (0,74; 1,02)	-
COPOLYMER	83	125	66,4	92	126	73	0,274		

Ryc. 64. Metaanaliza skuteczności octanu glatirameru z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.



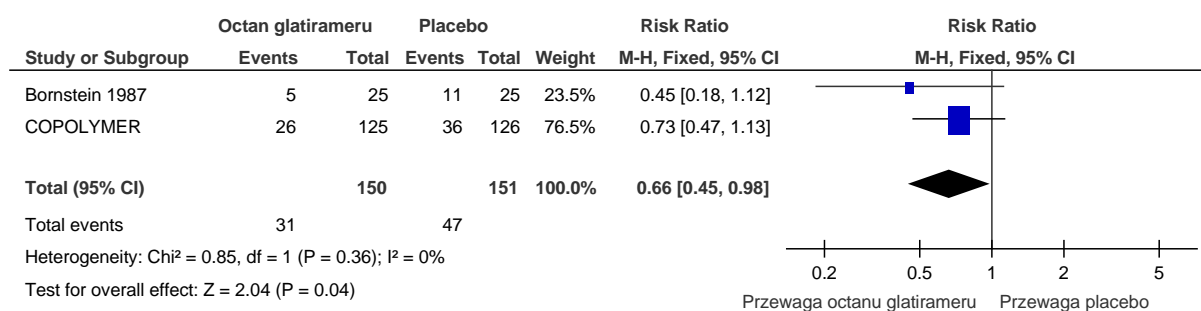
7.12.1.3 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące

Dane dotyczące częstości występowania postępu niepełnosprawności trwającej co najmniej 3 mies. w trakcie 2 lat terapii dostępne były w dwóch badaniach (Tab. 112). Metaanaliza wykazała, że stosowanie octanu glatirameru w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia tego punktu końcowego (RR=0,66; 95%CI: 0,45; 0,98; Ryc. 65).

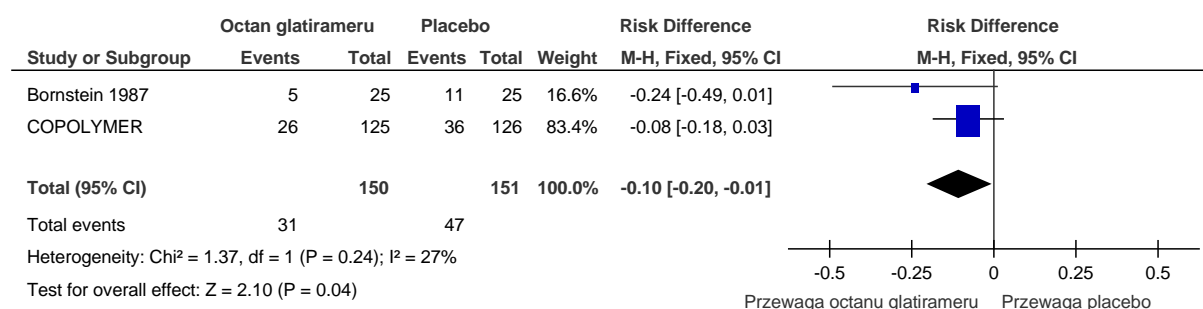
Tab. 112. Porównanie skuteczności octanu glatirameru z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	Octan glatirameru			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Bornstein 1987	5	25	20	11	25	44	0,128	0,66 (0,45; 0,98)	-0,10 (-0,20; -0,01)
COPOLYMER	26	125	20,8	36	126	28,8	0,188	p=0,04	p=0,04

Ryc. 65. Metaanaliza skuteczności octanu glatirameru z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii. Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 66. Metaanaliza skuteczności octanu glatirameru z placebo: potwierdzony postępem niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.



7.12.1.4 Zdarzenia niepożądane

W Tab. 113 zestawiono zdarzenia, które wystąpiły podczas badań octanu glatirameru vs placebo. Porównanie bezpośrednie wykazało, że stosowanie octanu glatirameru w porównaniu z placebo wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia świądu ($\text{RR}=9,68$; $95\% \text{CI}$: 3,98; 23,50) i zaczerwienienia skóry ($\text{RR}=6,55$; $95\% \text{CI}$: 1,51; 28,44).

Tab. 113. Porównanie bezpieczeństwa octanu glatirameru z placebo: zdarzenia niepożądane raportowane w pojedynczych badaniach.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Octan glatirameru			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p	p
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	European/ Canadian GA	3	119	2,5	2	120	1,7	0,684	1,51 (0,26; 8,89) p=0,647	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	European/ Canadian GA	10	119	8,4	6	120	5,0	0,314	1,68 (0,63; 4,48) p=0,299	-
Ból głowy	Bornstein 1987	8	25	32,0	9	23	39,1	0,764	0,82 (0,38; 1,76) p=0,607	-
Nudności	Bornstein 1987	6	25	24,0	4	23	17,4	0,727	1,38 (0,45; 4,28) p=0,577	-
Świąd	COPOLYMER	48	125	38,4	5	126	4,0	<0,001	9,68 (3,98; 23,50) p<0,001	0,344 (0,252; 0,436) p<0,001
Zaczerwienienie skóry (ang. <i>flushing</i>)	COPOLYMER	13	125	10,4	2	126	1,6	0,003	6,55 (1,51; 28,44) p=0,012	0,088 (0,030; 0,146) p=0,009

7.12.2 Skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1a 30 µg raz na tydzień vs placebo

7.12.2.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

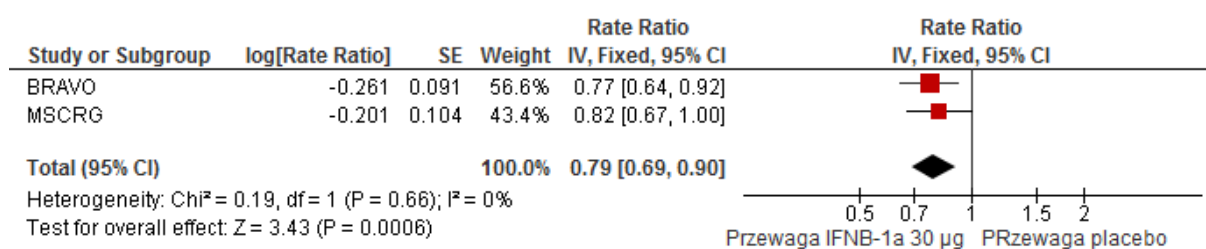
Dane z jednego badania interferonu beta-1a w dawce 30 µg raz na tydz. vs placebo pozwoliły na oszacowanie rocznej częstości rzutów (Tab. 114). Stosowanie interferonu beta-1a 30 µg w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszą roczną częstością rzutów w trakcie 2 lat terapii ($ARR_{ratio}=0,79$; 95%CI: 0,69; 0,90; $p=0,0006$).

Tab. 114. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 30 µg z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Badanie	Interferon beta-1a 30 µg			Placebo			p	ARR _{ratio} (95%CI) p
	Liczba rzutów	Osobolata	ARR	Liczba rzutów	Osobolata	ARR		
MSCRG	163	243	0,67*	214	261	0,82*	0,04*	0,79 (0,69; 0,90) p=0,0006
BRAVO	217**	825	0,26*	278**	809	0,34*	0,007*	

* na postawie publikacji źródłowej
** odczytano z wykresu w publikacji źródłowej

Ryc. 67. Metaanaliza skuteczności octanu glatirameru z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.



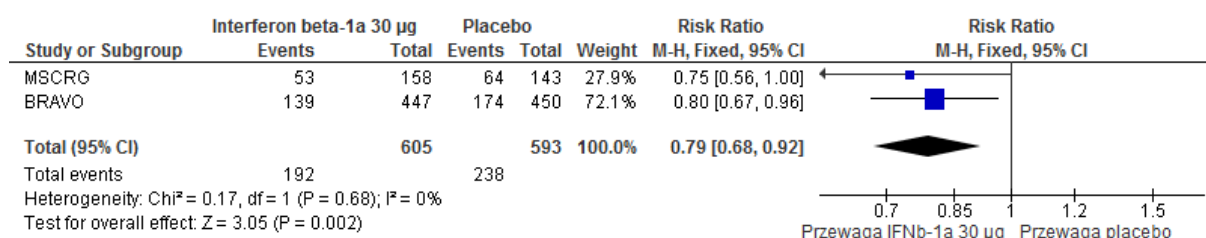
7.12.2.2 Rzut choroby

Dane dotyczące częstości wystąpienia rzutu choroby po 2 latach terapii dostępne były w dwóch badaniach (Tab. 115). Ryzyko wystąpienia analizowanego punktu końcowego było istotnie mniejsze w grupie interferonu beta-1a 30 µg w porównaniu z grupą placebo ($RR=0,79$; 95%CI: 0,68; 0,92; Ryc. 68).

Tab. 115. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 30 µg z placebo: rzut choroby w ciągu 2-letniej terapii.

Badanie	Interferon beta-1a 30 µg			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
MSCRG	53	158	33,5	64	143	44,8	0,058	0,79 (0,68; 0,92) p=0,002	-0,08 (-0,14; -0,03) p=0,002
BRAVO	139	447	31,1	174	450	38,7	0,017		

Ryc. 68. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1a 30 µg z placebo: rzut choroby. Miara wyników: ryzyko względne.



7.12.2.3 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii

Dane dotyczące częstości wystąpienia potwierdzonego postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 mies. w trakcie 2-letniej terapii dostępne były w jednym badaniu (Tab. 116). Stosowanie interferonu beta-1a 30 µg w porównaniu z placebo nie różniło się istotnie pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia.

Tab. 116. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 30 µg z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	Interferon beta-1a 30 µg			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
BRAVO	47	447	10,5	60	450	13,3	0,193	0,79 (0,55; 1,13) p=0,19	-

7.12.2.4 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii

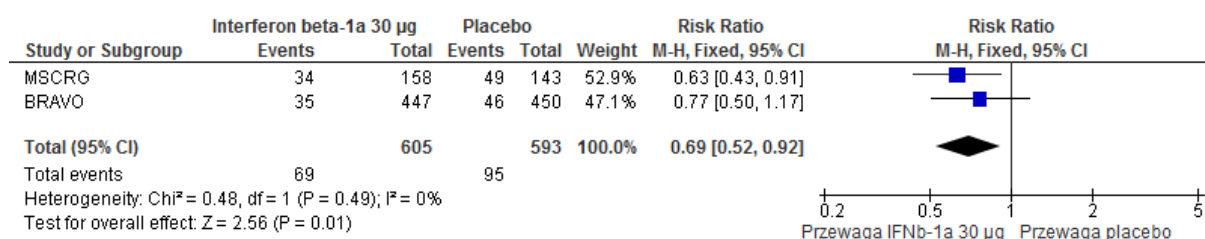
Dane dotyczące częstości wystąpienia potwierdzonego postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 6 mies. w trakcie 2 lat terapii dostępne były w dwóch badaniach (Tab. 117). Stosowanie interferonu beta-1a 30 µg w porównaniu z placebo wiązało się z

istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia tego punktu końcowego (RR=0,69; 95%CI: 0,52; 0,92; p=0,01).

Tab. 117. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 30 µg z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	Interferon beta-1a 30 µg			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
MSCRG	34	158	21,9	49	143	34,9	0,015	0,69 (0,52; 0,92) p=0,01	-0,05 (-0,09; -0,01) p=0,010
BRAVO	35	447	7,8	46	450	10,2	0,244		

Ryc. 69. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1a 30 µg z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii. Miara wyników: ryzyko względne.



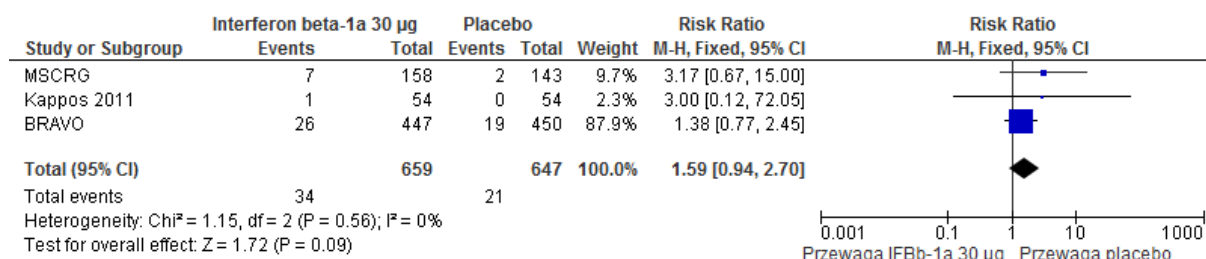
7.12.2.5 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano w dwóch badaniach (Tab. 118). Metaanaliza wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy grupą interferonu beta-1a 30 µg a grupą placebo pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia (Ryc. 70).

Tab. 118. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 30 µg z placebo: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Interferon beta-1a 30 µg			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Kappos 2011	1	54	1,9	0	54	0,0	1,000	1,59 (0,94; 2,70) p=0,09	-
MSCRG	7	158	4,4	2	143	1,4	0,178		
BRAVO	26	447	5,8	19	450	4,2	0,288		

Ryc. 70. Metaanaliza bezpieczeństwa interferonu beta-1a 30 µg z placebo: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne.



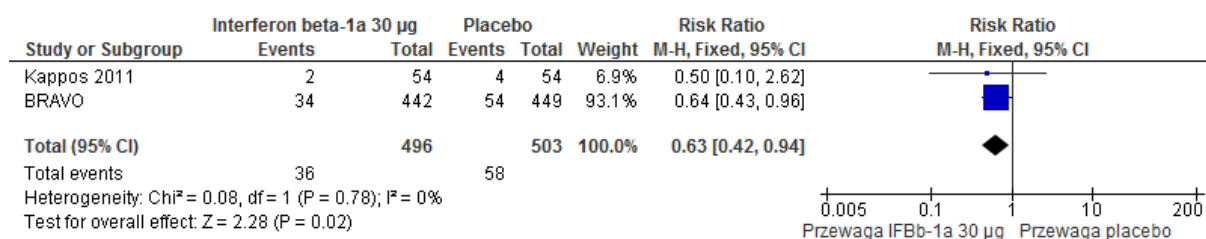
7.12.2.6 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, bez względu na rodzaj zaburzenia, raportowano w dwóch badaniach (Tab. 119). Metaanaliza wykazała, że stosowanie interferonu beta-1a 30 µg w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia SAE.

Tab. 119. Metaanaliza bezpieczeństwa interferonu beta-1a 30 µg z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.

Badanie	Interferon beta-1a 30 µg			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Kappos 2011	2	54	3,7	4	54	7,4	0,678	0,63 (0,42; 0,94)	-0,04 (-0,08; -0,01)
BRAVO	34	442	7,8	54	449	12,0	0,033		
								p=0,02	p=0,02

Ryc. 71. Metaanaliza bezpieczeństwa interferonu beta-1a 30 µg z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.



7.12.2.7 Inne zdarzenia niepożądane

Tabela poniżej przedstawia częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych w pojedynczych badaniach (Tab. 120). Stosowanie interferonu beta-1a 30 µg w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem zdarzeń niepożądanych łącznie (RR=1,17; 95%CI: 1,09; 1,26). Ponadto nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych wymienionych w Tab. 117.

Tab. 120. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 30 µg z placebo: inne zdarzenia niepożądane raportowane w pojedynczych badaniach.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Interferon beta-1a 30 µg			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p	p
Biegunka	MSCRG	25	158	16,0	15	143	10,0	0,23	1,51 (0,83; 2,75) p=0,179	-
Ból głowy	MSCRG	106	158	67,0	82	143	57,0	0,1	1,17 (0,98; 1,40) p=0,085	-
Nudności	MSCRG	49	158	31,0	32	143	22,0	0,12	1,39 (0,94; 2,03) p=0,096	-
Zdarzenia niepożądane łącznie	BRAVO	362	442	82	315	450	70,0	<0,001	1,17 (1,09; 1,26) p<0,0001	0,12 (0,06; 0,18) p<0,001
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	BRAVO	142	447	31,8	36	449	8,0	0,001	0,71 (0,44; 1,17) p=0,177	-
Zgon	BRAVO	1	447	0,22	0	450	0,0	0,498	3,02 (0,12; 73,94) p=0,4981	-

7.12.3 Skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1a 30 µg raz na tydzień vs octan glatirameru

7.12.3.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

Dane z jednego badania interferonu beta-1a w dawce 30 µg vs octan glatirameru pozwoliły na oszacowanie wskaźnika rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego (Tab. 121). Nie wykazano istotnej różnicy w rocznej częstości rzutów choroby pomiędzy analizowanymi grupami.

Tab. 121. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 30µg z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Badanie	Interferon beta-1a 30 µg			Octan glatirameru			p	ARR _{ratio} (95%CI) p
	Liczba rzutów	Osobo- lata	ARR	Liczba rzutów	Osobo- lata	ARR		
Calabrese 2012	51,00	102,00	0,50*	52,00	103,00	0,50*	bd	0,99 (0,66; 1,49) p>0,999
* na podstawie publikacji źródłowej								

7.12.3.2 Zdarzenia niepożądane

Tabela poniżej przedstawia częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas badania CombiRx (Tab. 122). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy interferonem beta-1a 30 µg w porównaniu z octanem glatirameru pod względem ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Tab. 122. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 30 µg z octanem glatirameru: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu CombiRx.

Zdarzenie niepożądane	Interferon beta-1a			octan glatirameru			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	30 µg			n	N	%			
	n	N	%						
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	4	250	1,6	6	259	2,3	0,752	0,69 (0,20; 2,42) p=0,563	-
Zdarzenia niepożądane łącznie	140	250	56,0	128	259	49,4	0,137	1,13 (0,96; 1,34) p=0,138	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	38	250	15,2	30	259	11,6	0,243	1,31 (0,84; 2,05) p=0,232	-
Biegunka	21	250	8,4	20	259	7,7	0,871	1,09 (0,60; 1,96) p=0,779	-
Ból głowy	40	250	16,0	47	259	18,1	0,557	0,88 (0,60; 1,29) p=0,521	-
Ból pleców	36	250	14,4	32	259	12,4	0,517	1,17 (0,75; 1,82) p=0,498	-
Depresja	40	250	16,0	43	259	16,6	0,905	0,96 (0,65; 1,43) p=0,854	-
Nudności	17	250	6,8	9	259	3,5	0,108	1,96 (0,89; 4,31) p=0,095	-

Zdarzenie niepożądane	Interferon beta-1a			octan glatirameru			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	30 µg			n	N	%			
	n	N	%						
Zakażenie dróg moczowych (UTI)	37	250	14,8	37	259	14,3	0,900	1,04 (0,68; 1,58) p=0,869	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	53	250	21,2	51	259	19,7	0,742	1,08 (0,76; 1,52) p=0,673	-
Zmęczenie	40	250	16,0	42	259	16,2	1,000	0,99 (0,66; 1,47) p=0,947	-

7.12.4 Skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1a 22 µg 3 razy w tygodniu vs placebo

7.12.4.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

Dane z jednego badania interferonu beta-1a 22 µg w porównaniu z placebo pozwoliły na oszacowanie wskaźnika rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego (Tab. 123). Roczna częstość rzutów w trakcie 2 lat terapii była istotnie mniejsza w podczas stosowania interferonu beta-1a 22 µg w porównaniu z placebo ($ARR_{ratio}=0,71$; 95%CI: 0,62; 0,82).

Tab. 123. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 22µg z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Badanie	Interferon beta-1a 22 µg			Placebo			p	ARR _{ratio} (95%CI) p
	Liczba rzutów	Osobola-ta	ARR	Liczba rzu-tów	Osobola-ta	ARR		
PRISMS	344	366	0,94	479	364	1,31	bd	0,71 (0,62; 0,82) p<0,001

7.12.4.2 Rzut choroby

Częstość występowania rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii oceniano w jednym badaniu (Tab. 124). Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było istotnie mniejsze w grupie leczonych interferonem beta-1a 22 µg w porównaniu z placebo ($RR=0,86$; 95%CI: 0,78; 0,96).

Tab. 124. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 22µg z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Badanie	Interferon beta-1a 22 µg			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
PRISMS	137	189	73	157	187	84	0,009	0,86 (0,78; 0,96) p=0,008	-0,12 (-0,20; -0,03) p=0,007

7.12.4.3 Zdarzenia niepożądane

W Tab. 125 zestawiono częstość zdarzeń niepożądanych podczas badania PRISMS. Ryzyko wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie pomiędzy grupą interferonu beta-1a 22 µg w porównaniu z grupą placebo.

Tab. 125. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 22 µg z placebo: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PRISMS.

Zdarzenie niepożądane	Interferon beta-1a 22 µg			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	6	189	3,2	2	187	1,1	0,284	2,97 (0,61; 14,52) p=0,179	-
Ból głowy	89	189	47,1	82	187	43,9	0,528	1,07 (0,86; 1,34) p=0,529	-
Depresja	39	189	20,6	52	187	27,8	0,118	0,74 (0,52; 1,07) p=0,107	-
Leukopenia	7	189	4,2	2	187	1,6	0,174	3,46 (0,73; 16,45) p=0,118	-
Limfopenia	8	189	4,7	6	187	3,7	0,787	1,32 (0,47; 3,73) p=0,601	-
Zmęczenie	27	189	14,3	28	187	15,5	0,885	0,95 (0,59; 1,55) p=0,850	-
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	9	189	4,8	2	187	1,1	0,062	4,45 (0,97; 20,33) p=0,054	-

7.12.5 Interferon beta-1a 44 µg 3 razy w tygodniu vs placebo

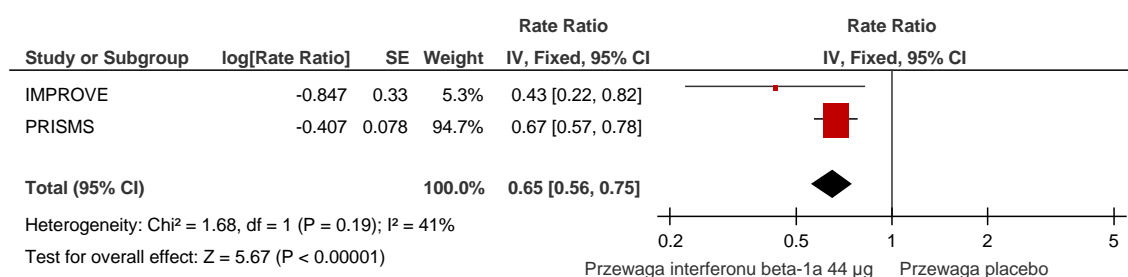
7.12.5.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

Dane z dwóch badania pozwoliły na oszacowanie rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego (Tab. 126). Metaanaliza wykazała, że roczna częstość rzutów w trakcie 2 lat terapii była istotnie mniejsza w grupie interferonu beta-1a 44 µg w porównaniu z grupą placebo (ARR_{ratio}=0,65; 95%CI: 0,56; 0,75; Ryc. 72).

Tab. 126. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 44 µg z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Badanie	Interferon beta-1a 44 µg			Placebo			p	ARR _{ratio} (95%CI) p
	Liczba rzutów	Osobolata	ARR	Liczba rzutów	Osobolata	ARR		
IMPROVE	17	35,65	0,48	20	17,98	1,11	bd	0,65 (0,56; 0,75) p<0,001
PRISMS	318	363,00	0,94	479	364,00	1,31	bd	

Ryc. 72. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1a 44 µg z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.



7.12.5.2 Rzut choroby

Częstość występowania rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii oceniano w jednym badaniu (Tab. 127). Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było istotnie mniejsze w grupie interferonu beta-1a 44 µg w porównaniu z grupą placebo (RR=0,81; 95%CI: 0,72; 0,91).

Tab. 127. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 44µg z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Badanie	Interferon beta-1a 44 µg			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
PRISMS	125	184	68	157	187	84	<0,001	0,81 (0,72; 0,91) p=0,0004	-0,16 (-0,25, -0,07) p=0,0002

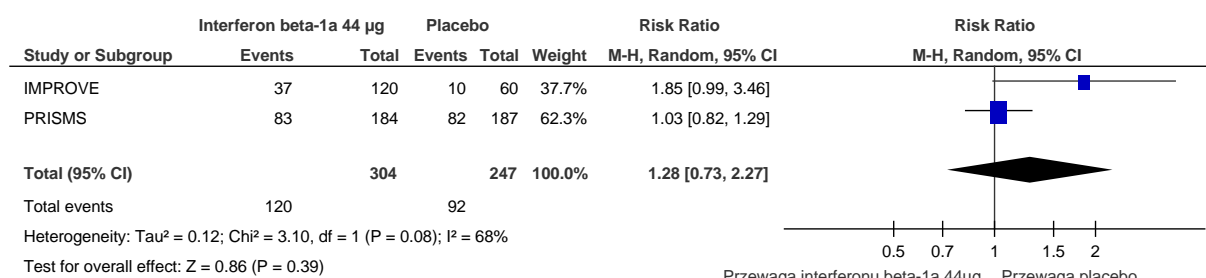
7.12.5.3 Ból głowy

Częstość występowania bólu głowy oceniano w dwóch badaniach (Tab. 128). Metaanaliza nie wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy grupą interferonu beta-1a a grupą placebo pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia (Ryc. 73).

Tab. 128. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 44µg z placebo: ból głowy.

Badanie	Interferon beta-1a 44 µg			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
IMPROVE	37	120	30,8	10	60	16,7	0,048	1,28 (0,73; 2,27)	-
PRISMS	83	184	45,2	82	187	43,9	0,807	p=0,39	

Ryc. 73. Metaanaliza bezpieczeństwa interferonu beta-1a 44 µg z placebo: ból głowy. Miara wyników: ryzyko względne.



7.12.5.4 Inne zdarzenia niepożądane

Tabela poniżej przedstawia częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych w pojedynczych badaniach (Tab. 129). Stosowanie interferonu beta-1a 44 µg w porównaniu z placebo wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia:

- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=4,57; 95%CI: 1,00; 20,88),
- zdarzeń niepożądanych łącznie (RR=2,39; 95%CI: 1,60; 3,57),
- leukopenii (RR=7,11; 95%CI: 1,64; 30,87),
- limfopenii (RR=4,23; 95%CI: 1,78; 10,08),
- zwiększonej aktywności aminotransferaz (RR=5,59; 95%CI: 1,26; 24,87).

Tab. 129. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 44 µg z placebo: inne zdarzenia niepożądane raportowane w pojedynczych badaniach.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Interferon beta-1a 44 µg			Placebo			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	PRISMS	9	184	4,9	2	187	1,1	0,035	4,57 (1,00; 20,88) p=0,050	0,038 (0,004; 0,073) p=0,030
Zdarzenia niepożądane łącznie	IMPROVE	86	120	71,7	18	60	30,0	<0,001	2,39 (1,60; 3,57) p<0,001	0,417 (0,275; 0,558) p<0,001
Depresja	PRISMS	44	184	23,9	52	187	27,8	0,409	0,86 (0,61; 1,22) p=0,393	-
Leukopenia	PRISMS	14	184	8,1	2	187	1,6	<0,05	7,11 (1,64; 30,87) p=0,009	0,065 (0,024; 0,106) p=0,002
Limfopenia	PRISMS	25	184	14,0	6	187	3,7	<0,05	4,23 (1,78; 10,08) p=0,001	0,104 (0,048; 0,159) p<0,001
Zmęczenie	PRISMS	34	184	18,5	28	187	15,5	0,405	1,23 (0,78; 1,95) p=0,367	-
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	PRISMS	11	184	6,5	2	187	1,1	≤0,05	5,59 (1,26; 24,87) p=0,024	0,049 (0,012; 0,086) p=0,010

7.12.6 Interferon beta-1a 44 µg 3 razy w tygodniu vs octan glatirameru

7.12.6.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

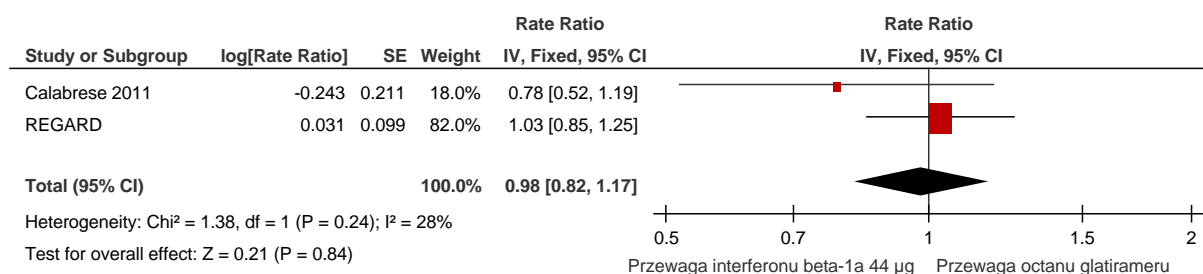
Dane z dwóch badania pozwoliły na oszacowanie rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego (Tab. 130). Metaanaliza wykazała, że roczna częstość rzutów w trakcie 2 lat terapii nie różniła się istotnie pomiędzy grupą interferonu beta-1a 44 µg w porównaniu z grupą octanu glatirameru (Ryc. 74).

Tab. 130. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Badanie	Interferon beta-1a 44 µg			Octan glatirameru			p	ARR _{ratio} (95%CI) p
	Liczba rzutów	Osobo-lata	ARR	Liczba rzutów	Osobo-lata	ARR		
Calabrese 2012	40	101	0,40*	52	103	0,50*	bd	0,98 (0,82; 1,17)
REGARD	206	687	0,30*	204	702	0,29*	0,828*	p=0,84

* na podstawie publikacji źródłowej badania

Ryc. 74. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: roczna częstość rzutów stwardnienia rozsianego.



7.12.6.2 Rzut choroby

Częstość występowania rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii oceniano w jednym badaniu (Tab. 131). Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego nie różniło się istotnie pomiędzy grupą interferonu beta-1a 44 µg a grupą octanu glatirameru.

Tab. 131. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Badanie	Interferon beta-1a 44 µg			Octan glatirameru			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
REGARD	126	386	32,6	132	378	34,9	0,506	0,93 (0,77; 1,14) p=0,51	-

7.12.6.3 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy

Częstość występowania postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 6 mies. w trakcie 2 lat terapii oceniano w jednym badaniu (Tab. 132). Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego nie różniło się istotnie pomiędzy grupą interferonu beta-1a 44 µg w porównaniu z grupą octanu glatirameru.

Tab. 132. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	Interferon beta-1a 44 µg			Octan glatirameru			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
REGARD	45	386	11,7	33	378	8,7	0,117	1,34 (0,87; 2,05) p=0,18	-

7.12.6.4 Brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI

Częstość występowania braku nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2-zależnym w trakcie 2 lat terapii oceniano w jednym badaniu (Tab. 132). Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego nie różniło się istotnie pomiędzy grupą interferonu beta-1a 44 µg w porównaniu z grupą octanu glatirameru.

Tab. 133. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	Interferon beta-1a 44 µg			Octan glatirameru			p	RR (95%CI) P	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
REGARD	93	230	40	86	230	37	0,51	1,08 (0,86; 1,36) p=0,50	-

7.12.6.5 Brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI

Częstość występowania braku nowych się zmian w obrazie T1-zależnym w trakcie 2 lat terapii oceniono w jednym badaniu (Tab. 134). Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego nie różniło się istotnie pomiędzy grupą interferonu beta-1a 44 µg w porównaniu z grupą octanu glatirameru.

Tab. 134. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	Interferon beta-1a 44 µg			Octan glatirameru			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
REGARD	173	230	75	162	230	70	0,29	1,07 (0,95; 1,19) p=0,25	-

7.12.6.6 Zdarzenia niepożądane

W Tab. 135 zestawiono częstość zdarzeń niepożądanych podczas badania REGARD. Stosowanie interferonu beta-1a 44 µg w porównaniu do octanu glatirameru wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia bólu głowy (RR=2,08; 95%CI: 1,43; 3,03) oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych (RR=0,55; 95%CI: 0,30; 1,01). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami.

Tab. 135. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu REGARD.

Zdarzenie niepożądane	Interferon beta-1a 44 µg			Octan glatirameru			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	23	381	6,0	19	375	5,0	0,635	1,19 (0,66; 2,15) p=0,561	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	29	381	8,0	27	375	7,0	0,890	1,06 (0,64; 1,75) p=0,829	-
Ból głowy	74	381	19,0	35	375	9,0	<0,001	2,08 (1,43; 3,03) p<0,001	0,101 (0,051; 0,150) p<0,001
Ból pleców	25	381	7,0	26	375	7,0	0,90	0,95 (0,56; 1,61) p=0,839	-
Depresja	30	381	8,0	22	375	6,0	0,32	1,34 (0,79; 2,28) p=0,278	-
Nudności	25	381	7,0	28	375	8,0	0,67	0,88 (0,52; 1,48) p=0,626	-
Zakażenie dróg moczowych	17	381	5,0	20	375	5,0	0,62	0,84 (0,45; 1,57) p=0,579	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	15	381	4,0	27	375	7,0	0,06	0,55 (0,30; 1,01) p=0,054	-0,033 (-0,065; 0,000) p=0,050
Zapalenie nosa i gardła	34	381	9,0	44	375	12,0	0,23	0,76 (0,50; 1,16) p=0,206	-

7.12.7 Interferon beta-1b vs placebo

7.12.7.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

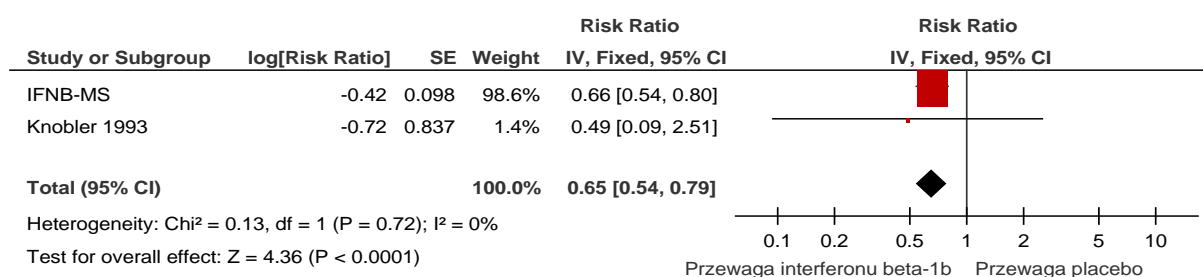
Dane z dwóch badania pozwoliły na oszacowanie rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego (Tab. 136). Metaanaliza wykazała, że roczna częstość rzutów w trakcie 2 lat terapii była istotnie mniejsza w grupie interferonu beta-1b w porównaniu z grupą placebo ($ARR_{ratio}=0,65$; 95%CI: 0,54; 0,79; Ryc. 75).

Tab. 136. Porównanie skuteczności interferonu beta-1b z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Badanie	Interferon beta-1b			Placebo			p	ARR _{ratio} (95%CI) p
	Liczba rzutów	Osobo-lata	ARR	Liczba rzutów	Osobo-lata	ARR		
IFNB-MS	173*	207*	0,84*	266*	209,2*	1,27*	<0,001*	0,65 (0,54; 0,79) p<0,001
Knobler 1993	2	2,30	0,90*	5	2,80	1,80*	bd	

* na podstawie publikacji źródłowej

Ryc. 75. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1b z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.



7.12.7.2 Rzut choroby

Dane dotyczące częstości rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii dostępne były jednym badaniu (Tab. 137). Metaanaliza wykazała, że stosowanie interferonu beta-1b w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia tego punktu końcowego (RR=0,83; 95%CI: 0,71; 0,98).

Tab. 137. Porównanie skuteczności interferonu beta-1b z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Badanie	Interferon beta-1b	Placebo	p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
---------	--------------------	---------	---	------------	------------

	n	N	%	n	N	%	p	p
IFNB-MS	79	124	63,7	94	123	76,4	0,037	0,83 (0,71; 0,98) p=0,03

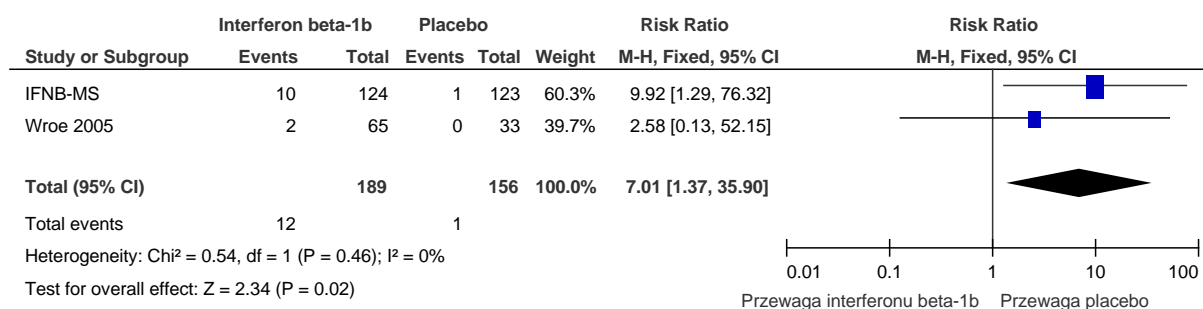
7.12.7.3 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano w dwóch badaniach (Tab. 138). Metaanaliza wykazała, że stosowanie interferonu beta-1b w porównaniu z placebo wiązało się z większym ryzykiem przerywania leczenia z powodu AE (RR=7,01; 95%CI: 1,37; 35,9, Ryc. 76).

Tab. 138. Porównanie skuteczności interferonu beta-1b z placebo: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Interferon beta-1b			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
IFNB-MS	10	124	8,1	1	123	0,8	0,010	7,01 (1,37; 35,90)	0,06 (0,02; 0,10)
Wroe 2005	2	65	3,1	0	33	0,0	0,549	p=0,02	p=0,003

Ryc. 76. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1b z placebo: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne.



Ryc. 77. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1b z placebo: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: różnica ryzyka.



7.12.7.4 Inne zdarzenia niepożądane

W Tab. 139 zestawiono częstość zdarzeń niepożądanych raportowanych w pojedynczych badaniach. Stosowanie interferonu beta-1b w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- limfopenii (RR=1,24; 95%CI: 1,06; 1,46),
- zwiększonej aktywności aminotransferaz (RR=2,78; 95%CI: 1,03; 7,48).

Tab. 139. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1b z placebo: inne zdarzenia niepożądane raportowane w pojedynczych badaniach.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Interferon beta-1b			Placebo			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p	p
Ból głowy	Wroe 2005	33	65	50,8	10	33	30,3	0,084	1,68 (0,95; 2,96) p=0,076	-
Limfopenia	IFNB-MS	99	124	80,0	79	123	65,0	0,007	1,24 (1,06; 1,46) p=0,007	0,156 (0,046; 0,266) p=0,006
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	IFNB-MS	14	124	11,3	5	123	4,1	0,054	2,78 (1,03; 7,48) p=0,043	0,072 (0,007; 0,138) p=0,031

7.12.8 Interferon beta-1b vs octan glatirameru

7.12.8.1 Wskaźnik rocznej częstości rzutów

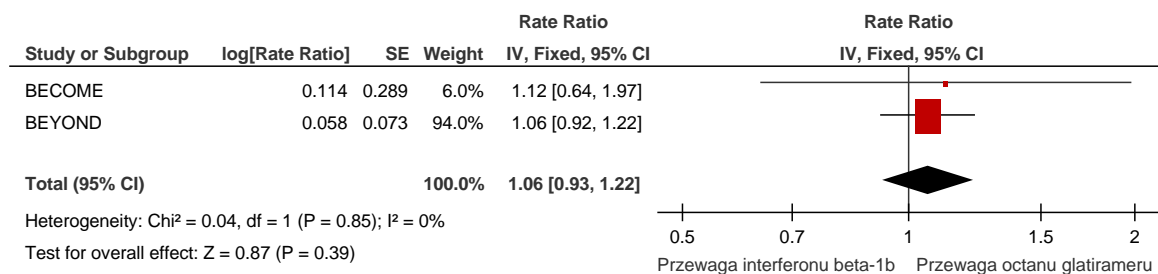
Dane z dwóch badania pozwoliły na oszacowanie rocznej częstości rzutów stwardnienia rozsianego (Tab. 126). Metaanaliza wykazała, że roczna częstość rzutów nie różniła się istotnie pomiędzy grupą interferonu beta-1b a grupą octanu glatirameru (Ryc. 78).

Tab. 140. Porównanie skuteczności interferonu beta-1b z octanem glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów.

Badanie	Interferon beta-1b			Octan glatirameru			p	ARR _{ratio} (95%CI) p
	Liczba rzutów	Osobolata	ARR	Liczba rzutów	Osobolata	ARR		
BECOME	25*	67,57	0,37*	23*	69,70	0,33*	0,68*	1,06 (0,93; 1,22)
BEYOND	598	1660,00	0,36*	279	821,00	0,34*	0,79*	p=0,38

* na podstawie publikacji źródłowej

Ryc. 78. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1b z octanem glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów (ARR_{ratio}).



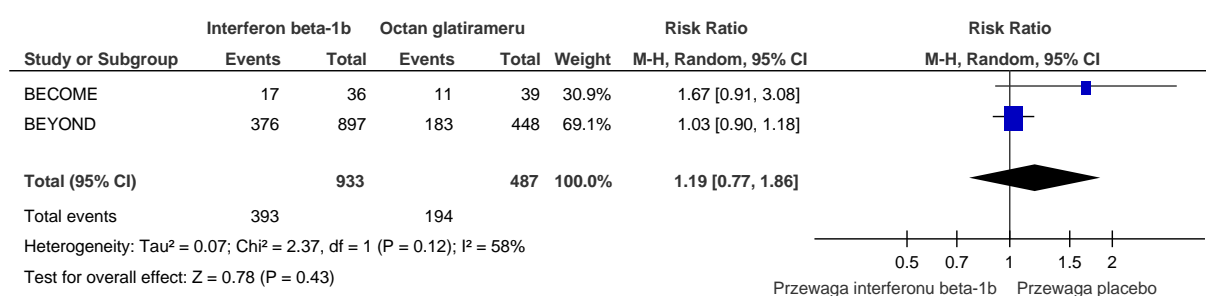
7.12.8.2 Rzut choroby

Częstość występowania rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii oceniano w dwóch badaniach (Tab. 141). Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego nie różniło się istotnie pomiędzy grupą interferonu beta-1b w porównaniu z grupą octanu glatirameru (Ryc. 79).

Tab. 141. Porównanie skuteczności interferonu beta-1b z octanem glatirameru: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.

Badanie	Interferon beta-1b			Octan glatirameru			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
BECOME	17	36	47,2	11	39	30	0,101	1,19 (0,77; 1,86) p=0,43	-
BEYOND	376	897	42	183	448	41	0,72		

Ryc. 79. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1b z octanem glatirameru: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii. Miara wyników: ryzyko względne.



7.12.8.3 Potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące

Częstość występowania postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 mies. w trakcie 2 lat terapii oceniano w jednym badaniu (Tab. 142). Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego nie różniło się istotnie pomiędzy grupą interferonu beta-1b w porównaniu z grupą octanu glatirameru.

Tab. 142. Porównanie skuteczności interferonu beta-1b z octanem glatirameru: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.

Badanie	Interferon beta-1b			Octan glatirameru			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
BEYOND	188	897	21	89	448	20	0,640	1,06 (0,84; 1,32) p=0,64	-

7.12.8.4 Zdarzenia niepożądane

W Tab. 143 zestawiono częstość zdarzeń niepożądanych podczas badania BEYOND. Stosowanie interferonu beta-1b w porównaniu do octanu glatirameru wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zapalenie nosa i gardła (RR=0,76; 95%CI: 0,61; 0,94).

Tab. 143. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1b z octanem glatirameru: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu BEYOND.

Zdarzenie niepożądane	Interferon beta-1b			Octan glatirameru			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	13	888	1,5	8	445	1,8	0,646	0,81 (0,34; 1,95) p=0,645	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	100	888	11,0	57	445	13,0	0,408	0,88 (0,65; 1,19) p=0,408	-
Ból głowy	280	888	32,0	122	445	27,0	0,13	1,15 (0,96; 1,38) p=0,127	-
Ból pleców	103	888	12,0	51	445	11,0	1,00	1,01 (0,74; 1,39) p=0,941	-
Depresja	151	888	17,0	64	445	14,0	0,24	1,18 (0,90; 1,55) p=0,223	-
Nudności	83	888	9,0	49	445	11,0	0,33	0,85 (0,61; 1,19) p=0,337	-
Zakażenie dróg moczowych	91	888	10,0	47	445	11,0	0,85	0,97 (0,70; 1,35) p=0,859	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	79	888	9,0	48	445	11,0	0,28	0,82 (0,59; 1,16) p=0,267	-
Zapalenie nosa i gardła	162	888	18,0	107	445	24,0	0,014	0,76 (0,61; 0,94) p=0,012	-0,058 (-0,105; -0,011) p=0,016

Zdarzenie niepożądane	Interferon beta-1b			Octan glatirameru			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Zmęczenie	193	888	22,0	95	445	21,0	0,89	1,02 (0,82; 1,27) p=0,872	-

7.13 Dane jednostkowe dla punktu końcowego: roczna częstość rzutów stwardnienia rozsianego

Kod badania	Interwencja	Okres obserwacji (lata)	N	Osobolata	Liczba rzutów	ARR	ARR _{ratio} **
BECOME	interferon beta-1b	2	36	67,57	25*	0,37*	1,12
	octan glatirameru	2	39	69,70	23*	0,33*	
Calabrese 2012	interferon beta-1a 44 µg	2	55	101	40	0,4*	0,78 [†]
	interferon beta-1a 30 µg	2	55	102	51	0,5*	0,99 ^{††}
	octan glatirameru	2	55	103	52	0,5*	
European/Canadian GA	octan glatirameru	0,75	119	83,25	61	0,73	0,68
	placebo	0,75	120	84,75	91	1,07	
IMPROVE	interferon beta-1a 44 µg	0,31	120	35,65	17	0,48	0,42
	placebo	0,31	60	17,98	20	1,11	
PRISMS	interferon beta-1a 44 µg	2	184	363	318	0,88	0,67 [‡]
	interferon beta-1a 22 µg	2	189	366	344	0,94	0,71 ^{††}
	placebo	2	187	364	479	1,31	
REGARD	interferon beta-1a 44 µg	2	386	687	206	0,3*	1,03
	octan glatirameru	2	378	702	204	0,29*	
BEYOND	interferon beta-1b	2	897	1660	598	0,36*	1,06
	octan glatirameru	2	448	821	279	0,34*	
COPOLYMER	octan glatirameru	2	125	227*	161*	0,59*	0,78

Kod badania	Interwencja	Okres obserwacji (lata)	N	Osobolata	Liczba rzutów	ARR	ARR _{ratio} **
	placebo	2	126	232*	210*	0,84*	
MSCRG	interferon beta-1a 30 µg	2	158	243	163	0,67*	0,82
	placebo	2	143	261	214	0,82*	
IFNB MS	interferon beta-1b	2	124	207*	173*	0,84*	0,66
	placebo	2	123	209,2*	266*	1,27*	
Knobler 1993	interferon beta-1b	0,5	6	2,30	2	0,9*	0,49
	placebo	0,5	7	2,80	5	1,8*	
Bornstein 1987	octan glatirameru	2	25	50	16	0,32	0,25
	placebo	2	25	48	62	1,29	
* na podstawie publikacji źródłowych							
** obliczone za pomocą programu StatsDirect, funkcja Meta-analysis - Incidence rate difference and ratio							
† interferon beta-1a 44 µg vs octan glatirameru							
†† interferon beta-1a 30 µg vs octan glatirameru							
‡ interferon beta-1a 44 µg vs placebo							
‡‡ interferon beta-1a 22 µg vs placebo							

7.14 Założenia metody porównania pośredniego opracowanej przez Buchera i wsp.

Źródło: Bucher 1997⁵⁶

690

H. C. Bucher *et al.*

- primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 341–347.
21. Podzamczar D, Salazar A, Jiménez J, Consiglio E, Santín M, *et al.* Intermittent trimethoprim-sulphamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1995; 122: 755–761.
 22. Sirena G, Clotet B, Romeu J, Raventos A, Gomez M, Paredes R. A randomized study of primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia and cerebral toxoplasmosis with twice weekly dapsone-pyrimethamine versus thrice weekly co-trimoxazole (abstract 295). In: **Program and Abstracts of the 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington, DC; January 29–February 2, 1995.**
 23. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, Frame P, Powderly WG, He W, *et al.* A randomized clinical trial of three anti-pneumocystis agents in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 639–699.
 24. Antinori A, Murri R, Tamburrini E, De Luca A, Ortona L. Failure of low dose dapsone-pyrimethamine in primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 1992; 340: 788.
 25. Mallolas J, Zamora L, Gatell JM, Miró JM, Vernet E, Valls ME *et al.* Primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: A randomized trial comparing cotrimoxazole, aerosolized pentamidine and dapsone plus pyrimethamine. *AIDS* 1993; 7: 59–64.
 26. Tocchetti A, Tambini R, Allegro A, Longoni E, Rinaldi E. Four different regimens for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS* 1994; 8: 272–274.
 27. Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, *et al.* A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Contr Clin Trials* 1981; 2: 31–49.
 28. Schulz KF, Chalmers J, Hayes RJ, Altman G. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408–412.
 29. Fleiss JF. **Statistical Methods for Rates and Proportions.** New York: John Wiley & Sons; 1981: 160–187.

APPENDIX

Effect Size Estimate

Suppose that the outcome rate for patients on treatment A in subgroup i is P_{Ai} , and similarly for the other treatments. Subgroups might be defined in terms of age, severity of disease, or other relevant covariates. From studies comparing treatments A and B in subgroup i the treatment effect might be assessed through the odds ratio

$$OR_{AB}(i) = \frac{P_{Ai}(1 - P_{Bi})}{P_{Bi}(1 - P_{Ai})}$$

An overall estimate of treatment effect can be obtained from the Mantel-Haenszel method, for instance, as a weighted average of the subgroup estimates, e.g.,

$$OR_{AB} = \sum w_i OR_{AB}(i) / \sum w_i \quad (1)$$

where w_i is a suitable weight reflecting the variance of the estimate $OR_{AB}(i)$ [29]. A similar comparison from the C versus B studies

gives

$$OR_{CB} = \sum w'_i OR_{CB}(i) / \sum w'_i \quad (2)$$

where w'_i denotes a weight appropriate to the CB studies, in general not equal to w_i .

The ratio of (1) and (2) provides the indirect estimate of the difference in effect between treatments A and C. Note that if (I) $OR_{AB}(i) = OR_{AB}$ and (II) $OR_{CB}(i) = OR_{CB}$, then the ratio becomes

$$\frac{OR_{AB}}{OR_{CB}} = OR_{ind} \quad (3)$$

where OR_{ind} is, conceptually, the A versus C odds ratio for any subgroup that is in common between the AB and CB studies. The special conditions (I) and (II) are equivalent to no treatment \times subgroup interaction in either set of studies. Result (3) indicates that if no such interaction is present, the indirect estimate is consistent for the true AC odds ratio. A log transformation of (3) yields

$$\ln(OR_{ind}) = \ln(OR_{AB}) - \ln(OR_{CB}). \quad (4)$$

Because OR_{AB} and OR_{CB} are estimated from different studies, they are statistically independent, and hence the variance of OR_{ind} can be obtained from

$$\text{Var}(\ln OR_{ind}) = \text{Var}(\ln OR_{AB}) + \text{Var}(\ln OR_{CB}) \quad (5)$$

Derivation of the Test Statistics

In meta-analysis the overall measure of association, \bar{y} (such as the odds ratio) is usually taken as a weighted average of the measure from the k individual studies, with weights being the inverse of the variance for each study, as in equation (1). Following Fleiss [29], under a null hypothesis of no association in any of the k studies ($y_i = 0$), then $\chi^2_{total} = \sum w y^2$ is distributed approximately as χ^2 with k degrees of freedom, i.e., χ^2_k . The statistic

$$\chi^2_{\text{assoc}(AB)} = (\sum w y)^2 / (\sum w) \quad (6)$$

is distributed as χ^2_1 , and measures the average association across the studies. To assess the variation between studies, the term

$$\chi^2_{\text{heterogeneity}} = \chi^2_{total} - \chi^2_{\text{association}}$$

is used, distributed as χ^2_{k-1} . Note also that

$$\chi^2_{\text{heterogeneity}} = \sum w (y - \bar{y})^2. \quad (7)$$

Let us now consider the situation where g studies have compared treatment A to standard treatment B or placebo and h studies have compared treatment C to standard treatment B or placebo. Our interest is in obtaining an indirect estimate of the association of A versus C. For the comparison of A versus B the overall association is given by

$$\chi^2_{AB\text{total}} = \sum_{AB} w y^2$$

(with the sum being over the AB studies) and its components are

$$\chi^2_{AB\text{association}} = (\sum_{AB} w y)^2 / (\sum_{AB} w)$$

and

$$\chi^2_{AB\text{heterogeneity}} = \sum_{AB} w(y - \bar{y}_{AB})^2.$$

Similarly for the comparison for C versus B, the overall association is given by

$$\chi^2_{CB\text{total}} = \sum_{CB} w y^2$$

and its components are

$$\chi^2_{CB\text{association}} = (\sum_{CB} w y)^2 / (\sum_{CB} w)$$

and

$$\chi^2_{CB\text{heterogeneity}} = \sum_{CB} w(y - \bar{y}_{CB})^2.$$

To obtain an indirect test of the A versus C effect from the paired comparisons of A versus B and of C versus B, first note that the overall measure of variation can be taken as the sum of the total χ^2 values from the paired comparisons:

$$\chi^2_{\text{total}} = \sum_{AB+CB} w y^2 = \chi^2_{AB\text{total}} + \chi^2_{CB\text{total}}$$

which is distributed as χ^2_{g+k} .

From (6), note that the association over all studies is measured by

$$\chi^2_{\text{association}} = (\sum_{AB+CB} w y)^2 / (\sum_{AB+CB} w)$$

which is distributed as χ^2_k . The heterogeneity among all studies is, from (7), measured by

$$\chi^2_{\text{heterogeneity}} = \sum_{AB+CB} w(y - \bar{y})^2 \tag{8}$$

which is distributed as χ^2_{g+k-1} .

For the indirect comparison of treatment A versus treatment C, we propose the statistic $\chi^2_{AC\text{indirect}}$, being the difference of the over-

all heterogeneity (equation 7) and the component AB and BC measures of heterogeneity, i.e.,

$$\chi^2_{AC\text{indirect}} = \chi^2_{\text{heterogeneity}} - \chi^2_{AB\text{heterogeneity}} - \chi^2_{CB\text{heterogeneity}} \tag{9}$$

We now show that χ^2 is distributed approximately as χ^2 , and can be used to test $H_0: \bar{y}_{AB} = \bar{y}_{BC}$, i.e., to provide the indirect test of treatment A versus treatment C. From the definitions of the terms of the right-hand side of (9), we have

$$\begin{aligned} \chi^2_{AC\text{indirect}} &= \sum_{AB+CB} w(y - \bar{y})^2 - \sum_{AB} w(y - \bar{y})^2 \\ &\quad - \sum_{CB} w(y - \bar{y})^2 \end{aligned}$$

Expanding each of the squares, terms in y^2 cancel, leaving

$$\begin{aligned} \chi^2_{AC\text{indirect}} &= -2 \sum_{AB+CB} w \bar{y} y + 2 \sum_{AB} w \bar{y}_{AB} y \\ &\quad + 2 \sum_{CB} w \bar{y}_{CB} y + \sum_{AB+CB} w \bar{y}^2 - \sum_{AB} w \bar{y}_{AB}^2 \\ &\quad - \sum_{CB} w \bar{y}_{CB}^2 = \sum_{AB} w \bar{y}_{AB}^2 + \sum_{CB} w \bar{y}_{CB}^2 \\ &\quad - \sum_{AB+CB} w \bar{y}^2 \end{aligned} \tag{10}$$

Now \bar{y} is a weighted average of the mean effect sizes in the AB and CB studies, so

$$\bar{y} = \frac{\bar{y}_{AB} \sum_{AB} w + \bar{y}_{CB} \sum_{CB} w}{\sum_{AB} w + \sum_{CB} w} \tag{11}$$

Substituting from (11) and (10) and then simplifying, we have that

$$\chi^2_{AC\text{indirect}} = \frac{(\bar{y}_{AB} - \bar{y}_{CB})^2 (\sum_{AB} w)(\sum_{CB} w)}{\sum_{AB} w + \sum_{CB} w} \tag{12}$$

Thus testing $H_0: \bar{y}_{AB} = \bar{y}_{CB}$, and hence the indirect AC comparison of interest.

7.15 Metaanaliza sieciowa (MTC)

Celem analizy MTC jest zebranie i porównanie klinicznych dowodów dotyczących skuteczności wszystkich terapii dla określonego wskazania. W sposób ogólny, polega ona na stworzeniu "sieci dowodów" między terapiami. W ramach niniejszego przeglądu, będzie to oznaczać, że na przykład, choć fumaran dimetylu i interferon-beta-1a nie zostały bezpośrednio porównane w badaniu klinicznym, mogą być porównane pośrednio, jeśli odnaleziono badania, w których porównano je z tym samym komparatorem. Podobnie inne leki, które porównano z takimi samymi komparatorami mogą być uwzględnione w analizie i porównane między sobą. W MTC wspólnym komparatorem ocenianych interwencji nie musi być placebo, może być dowolny lek i takich komparatorów może być więcej niż jeden. Na przykład, jeśli octan glatirameru, fumaran dimetylu i interferon beta-1a zostały porównane z placebo, a interferon-beta-1b został porównany tylko z octanem glatirameru, interferon-beta-1b można porównać pośrednio z placebo, interferonem beta-1a i fumaran dimetylu, ponieważ może być włączony w łańcuch dowodów przez porównanie z octanem glatirameru. W metaanalizie sieciowej powinny być uwzględnione wszystkie dostępne dane kliniczne dotyczące ocenianych terapii dla określonego wskazania.

7.15.1 Strategia wyszukiwania badań

Autorzy analizy MTC przeszukali następujące źródła w celu identyfikacji badań pierwotnych istotnych dla niniejszej analizy:

- Bazy danych (data odcięcia 15 listopada 2012):
 - MEDLINE® (Embase.com)
 - Embase® (Embase.com)
 - MEDLINE® In-Process (PubMed®)
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Materiały konferencyjne (zakres 2009-2012 rok)
 - European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
 - American Academy of Neurology
 - Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
 - American Neurological Association
 - European Federation of Neurological Societies
- Inne źródła danych (przeszukano 5 kwietnia 2012):
 - Clinicaltrials.gov
 - *meta*Register of Controlled Trials
 - Raporty z badań klinicznych przeprowadzonych przez Biogen Idec.

Kwalifikowano prace publikowane wyłącznie w języku angielskim. Do analizy włączano również niepublikowane wyniki badań klinicznych przeprowadzonych przez firmę Biogen.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem analizy. Wyselekcjonowane prace, które wstępnie spełniały warunki włączenia do raportu, jak również te do których autorzy nie mieli pewności, uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Wszystkie etapy selekcji publikacji były przeprowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wszelkie rozbieżności rozstrzygał trzeci niezależny recenzent.

7.15.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania zakwalifikowane do analizy MTC musiały spełnić kryteria włączenia przedstawione w Tab. 144.

Tab. 144 . Kryteria kwalifikacji badań do analizy MTC.

Kryterium	Kryteria włączenia	Uzasadnienie
Kryteria włączenia	Populacja Wiek: co najmniej 18 lat Płeć: dowolna Rasa: dowolna Choroba: RRMS (pacjenci z RRMS musieli stanowić w badaniu co najmniej 80% populacji) Linia terapii: dowolna	Wg niemieckich wytycznych IGWIG, w badaniach włączanych do przeglądu systematycznego kryteria dotyczące populacji powinny spełniać co najmniej 80% pacjentów.
	Interwencja <ul style="list-style-type: none"> • interferon beta-1a • interferon beta-1b • octan glatirametuu • fumaran dimetylu • fingolimod • natalizumab • teryflunomid 	W analizie uwzględniono leki modyfikujące przebieg choroby, które stosuje się w terapii RRSM lub których skuteczność w RRSM jest oceniana w badaniach klinicznych.
	Komparator <ul style="list-style-type: none"> • każdy lek włączony jako interwencja • placebo • najlepsze leczenie podtrzymujące* 	Wybrane komparatory miały umożliwić przeprowadzenia porównań bezpośrednich i pośrednich między ocenianymi interwencjami.
	Dawki <ul style="list-style-type: none"> • zarejestrowane dawki leków stanowiące co najmniej jedno ramię w badaniach, w których grupą kontrolną było placebo/BSC • zarejestrowane dawki leków stanowiące co najmniej dwa ramiona w badaniach z aktywnym komparatorem 	Celem analizy było porównanie skuteczności wybranych interwencji stosowanych w zarejestrowanych dawkach.
	Projekt badań <ul style="list-style-type: none"> • RCT przeprowadzone z dowolnym typem zaślepienia 	Badania RCT są „złotym standardem” badań klinicznych. Do analizy włączono badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem, pojedynczym zaślepieniem i przeprowadzone metodą otwartą.
Kryteria wyłączenia	Brak analizy podgrup <ul style="list-style-type: none"> • brak analizy podgrupy dla pacjentów z RRSM • brak analizy podgrup dla pacjentów dorosłych 	Do analizy nie włączono badań, w których nie odnaleziono wyników dla dorosłych pacjentów z RRSM.
*brak farmakoterapii, leczenie objawowe włączając stosowanie kortykosteroidów		

7.15.3 Ekstrakcja i ocena jakości danych

Ekstrakcja danych z włączonych badań oraz ocena jakości badań były prowadzone przez dwóch badaczy. Wszelkie rozbieżności między badaczami rozstrzygał trzeci niezależny recenzent.

Wyniki dla punktów końcowych: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące, potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy oraz odsetek pacjentów z rzutem choroby ekstrahowano po 12 i 24 miesiącach trwania badania. W celu włączenia wszystkich danych przedstawiających wyniki powyższych punktów końcowych po 12 i 24 miesiącach, ekstrahowano dane jeśli zawierały się w zakresach czasu przedstawionych w Tab. 145.

Tab. 145. Zakresy miesięczne i tygodniowe uwzględnione przy ekstrakcji danych.

	Zakres miesięcy	Zakres tygodni
12 miesiąc	11–13	48–56
24 miesiąc	23–25	96–108

Metodykę zakwalifikowanych badań oceniono skalą Jadad.³ Dodatkowo wiarygodność zakwalifikowanych badań oceniono za pomocą kompleksowego narzędzia przygotowanego na podstawie wytycznych: NICE, Cochrane i niemieckiej agencji IQWiG. Ocenianymi elementami były: sposób przeprowadzenia randomizacji; poprawność zaślepienia przydziału pacjentów do grup; podobieństwo grup w momencie rozpoczęcia badania; zaślepienie badaczy i pacjentów; odsetki pacjentów utraconych z badania; populacja, w której analizowano wyniki badania; selektywne raportowanie wyników; inne źródła błędów.

7.15.4 Uzupełnianie brakujących wyników

7.15.4.1 Zmienne dychotomiczne

Dychotomiczne punkty końcowe w badaniach przedstawione są najczęściej jako liczba pacjentów włączonych do analizy (N) i liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy (n). Często w publikacjach z badań podany jest tylko odsetek pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy (%). W takich przypadkach do oszacowania liczby pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy (n), wykorzystywano liczbę pacjentów zrandomizowanych (ITT N).

W przypadku, gdy w badaniu przedstawiony był odsetek pacjentów u których wystąpił punkt końcowy (%) i liczba pacjentów uwzględnionych w analizie (N), liczbę pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy (n) wyliczano ze wzoru:

$$n = [N \times (\% \text{ with outcome})]/100$$

7.15.4.2 Zmienne ciągłe

Zmienne ciągłe w badaniach przedstawiane są w postaci średniej/mediany i rozbieżności (SD, SE, 95%CI). W przypadku braku SD, wartość odchylenia standardowego wyliczono z SE lub 95%CI.

Sposoby obliczania SD:

1. Bezpośrednio z SE za pomocą wzoru:

$$SD = SE \times \sqrt{n}$$

gdzie n jest liczbą pacjentów zrandomizowanych do grupy.

2. Bezpośrednio z przedziału ufności (CI):

$$SE = \frac{\theta_u - \theta_l}{2 \times z \text{ statistics}}$$
$$SD = SE \times \sqrt{n}$$

gdzie θ_u i θ_l są wartościami górnej i dolnej granicy 95%CI.

7.15.4.3 Zmienne o rozkładzie Poissona

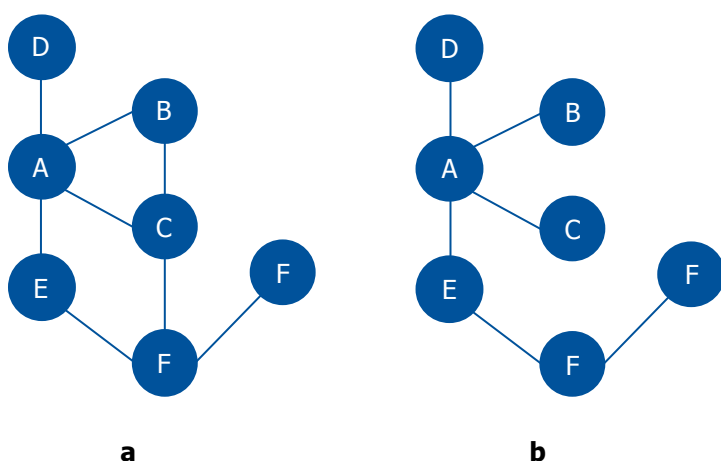
Dla badań, w których nie raportowano liczby rzutów choroby i osobołat terapii, brakujące wyniki obliczano z następujących danych:

- a. Całkowitą liczbę rzutów choroby obliczano z osobołat i ARR lub ze średniej liczby rzutów na pacjenta,
- b. Osobołata liczono wykorzystując całkowitą liczbę rzutów i ARR lub ze wzoru: (okres obserwacji w badaniu x liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie) + (poł okresu obserwacji w badaniu x liczba pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu).

7.15.5 Analiza statystyczna

Autorzy analizy MTC przygotowali sieci dowodów dla każdego punktu końcowego i zdarzenia niepożądanego w celu identyfikacji tych, które mogą być użyte w analizie MTC. Analizę MTC przeprowadzano, gdy sieć dowodów zawierała przynajmniej jedną zamkniętą pętlę jak na Ryc. 80 (a) i gdy dostępne były dane do przeprowadzania zarówno porównania bezpośredniego i pośredniego między interwencjami. Analiza MTC nie była przeprowadzana dla sieci dowodów z otwartymi pętlami jak na Ryc. 80 (b).

Ryc. 80. Diagramy sieci dowodów wykorzystywanych w analizie MTC.



Model MTC tzn. uogólniony liniowy model mieszany (*GLMM*, ang. *generalized linear mixed model*), został zaprojektowany w celu oceny skuteczności leczenia przy wykorzystaniu wszystkich dostępnych dowodów, zarówno bezpośrednich i pośrednich, dla niniejszej analizy. GLMM jest rozszerzeniem uogólnionego modelu liniowego (GLM, ang. *generalized linear model*), w którym liniowy predyktor uwzględnia zarówno efekty losowe i efekty stałe. Model został zbudowany przy użyciu procedury PROC GLIMMIX programu SAS v. 9.3 (SAS Institute Corporation, NC, USA). Wyniki uzyskane w modelu dla każdego możliwego porównania między interwencjami przedstawiane są za pomocą następujących miar efektu:

1. Ryzyko względne (ang. *risk ratio*, *relative risk*)

Ryzyko względne (RR) to parametr opisujący zmienne dychotomiczne. Jest zdefiniowany jako iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie eksperymentalnej, w której stosuje się ocenianą interwencję i tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej

$$RR = \left(\frac{a}{a+b}\right) / \left(\frac{c}{c+d}\right)$$

gdzie, *a* to liczba pacjentów w grupie eksperymentalnej, u których wystąpił punkt końcowy; *b* – liczba pacjentów w grupie eksperymentalnej, u których nie wystąpił punkt końcowy; *c* – liczba pacjentów w grupie kontrolnej, u których wystąpił punkt końcowy; *d* – liczba pacjentów w grupie kontrolnej, u których nie wystąpił punkt końcowy.

2. Częstość względna (ang. *rate ratio*, *relative rate*)

W analizie MTC wynik porównania interwencji pod względem: rocznej częstości rzutów SM (ARR, ang. *Annualized Relapse Rate*) i rocznej częstości rzutów SM wymagających podania steroidów był przedstawiony jako wskaźnik ARR (ARR_{ratio} , zwany również względnym ARR, *relative ARR*). ARR obliczano ze wzoru:

$$ARR = \text{liczba rzutów/osobolata}$$

3. Bezwzględna różnica

Bezwzględna różnica to miara stosowana do opisu zmiennych ciągłych, zdefiniowana jako różnica między bezwzględnymi średnimi dla dwóch interwencji. Bezwzględna różnicę między interwencją A i interwencją B obliczano ze wzoru:

$$\text{Bezwzględna różnica} = \text{średnia A} - \text{średnia B}$$

7.15.6 Specyfikacja modelu

Modele dla trzech typów zmiennych (Poisson, dychotomicznych i ciągłych) przedstawiono poniżej:

7.15.6.1 Model dla zmiennych o rozkładzie Poisson

Rozkład Poisson jest dyskretnym rozkładem prawdopodobieństwa i jest odpowiedni do modelowania liczby zdarzeń mających miejsce w określonym czasie, gdy te wydarzenia występują ze znaną średnią częstotliwością i w sposób niezależny od czasu jaki upłynął od ostatniego zajścia takiego zdarzenia. W MTC ARR analizowano jako zmienną o rozkładzie Poisson z całkowitą liczbą rzutów obserwowanych w danej grupie i liczbą osobolat obserwacji dla tej grupy stanowiącymi dane wejściowe.

Każda zmienna rozkładu Poisson została dopasowana do mieszanej regresji Poissona z badaniem jako efektem losowym i interwencją jako efektem stałym. Ogólną wersję tego typu modelu dla badania i z terapią j przedstawiono poniżej:

$$Y_{ij} \sim \text{Poisson}(n_{ij}, p_{ij}),$$

$$\log(p_{ij}) = t_j + s_i$$

gdzie y_{ji} i n_{ij} są odpowiednio liczbą zdarzeń i osobolatami ekspozycji w badaniu i na terapię j , a p_{ij} jest prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzenia w badaniu i podczas terapii j . Przyjęto, że dla rozkładu normalnego (średnia wartość z „zera” i nieznaną wariancją) s_i jest efektem losowym a t_j jest logarytmem całkowitej częstości dla interwencji j .

PROC GLIMMIX kod odpowiedni dla MTC Poisson przedstawiono poniżej (relapse = całkowita liczba zdarzeń, logpy = log (liczba osobolat dla danego badania lub ramienia badania))

```
proc glimmix data = ARR_data;
```

```
class treatment study;
```

```
model Relapse = treatment / noint distribution = poisson offset=logpy solution;
```

```
random intercept / subject = study solution;
```

```
estimate "trt-a vs trt-b" trt 1 - 1 0 0 ... / exp cl;
```

7.15.6.2 Model dla zmiennych dychotomicznych

Każdy punkt końcowy dychotomiczny analizowany był jako zmienna dwumianowa z liczbą pacjentów w danej grupie, u których wystąpiło określone zdarzenie i liczbą pacjentów zrandomizowanych do grup, stanowiącymi dane wejściowe. Mieszany model log-dwumianowy został dopasowany do macierzy G dla zmiennych dychotomicznych z badaniem jako efektem losowym i interwencją jako efektem stałym. Ogólną wersję tego typu modelu dla badania i z terapią j przedstawiono poniżej:

$$Y_{ij} \sim \text{dwumianowy}(n_{ij}, p_{ij}),$$
$$\log(p_{ij}) = \tau_j + s_i$$

gdzie y_{ji} i n_{ij} są odpowiednio liczbą pacjentów, u których wystąpiło określone zdarzenie i całkowitą liczbą pacjentów w badaniu i podczas terapii j , a p_{ij} jest prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzenia w badaniu i podczas terapii j . Przyjęto, że s_i jest efektem losowym dla rozkładu normalnego (średnia wartość z „zera” i nieznaną wariancją), a τ_j logarytmem prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia podczas terapii j .

Kod SAS (PROC GLIMMIX) odpowiedni dla MTC dwumianowego przedstawiono poniżej (r = liczba pacjentów, u których wystąpiło określone zdarzenie; n = liczba pacjentów w badaniu lub w ramieniu badania)

```
proc glimmix data = CDP_data;
```

```
class treatment study;
```

```
model r/n = treatment / noint solution dist=binomial link=logit;
```

```
random intercept / subject = study solution;
```

```
estimate "trt-a vs trt-b" trt 1 - 1 0 0 ... / exp cl;
```

Korekta dla macierzy G w modelu dwumianowym

Dla modelu dwumianowego, który nie spełniał założeń macierzy G o dodatnim określeniu (np.: utracenie z badania na skutek śmierci pacjenta) użyto alternatywnych macierzy niestrukturalnych kowariancji. Jednakże, żadna z alternatywnych macierzy nie była dodatnio określona.

Istnieją dwie podstawowe metody zarządzania skorelowanymi danymi: pierwsza wykorzystuje marginalne metody przejścia takie jak uogólnione równanie estymujące (ang. *generalized estimating equation*, GEE), które nie uwzględnia efektów losowych, ale prosto modeluje korelacje między danymi – metoda kowariancji strony R. Druga metoda

określa model mieszany uwzględniający efekty losowe – metoda efektów losowych strony G. Ponieważ GLIMMIX opiera się na technikach estymacji liniowej może zastosować metody estymacji strony R i strony G. Stąd korekty w modelu obliczono przypisując resztę jako efekt losowy.

Skorygowane modelowanie przeprowadzono za pomocą efektów losowych strony R:

```
proc glimmix data =Death;
class treatment Study;
model Death/N = treatment / noint solution;
random _residual_ / solution;
estimate "trt-a vs trt-b" trt 1 - 1 0 0 ... / exp cl;
run;
```

Model uwzględnia interwencje i badania jako zmienne objaśniające. Badania włączono jako efekty losowe. Iloraz (pacjenci u których wystąpiło określone zdarzenie/pacjenci zrandomizowani) włączono jako zmienną zależną.

7.15.6.3 Model dla zmiennych ciągłych

Zmienne ciągłe (zmiana w skali EDSS względem wartości wyjściowej) analizowano jako normalny punkt końcowy wykorzystując średnią zmianę w skali EDSS względem wartości wyjściowej dla każdej grupy. Typ normalny modelu został przystosowany do analizy powyższego punktu końcowego za pomocą kodu SAS z PROC GLIMMIX. Ogólna wersja tego typu modelu, gdzie i oznacza badanie a j interwencję, można zapisać w następujący sposób:

$$Y_{ij} = t_j + s_i$$

Gdzie Y_{ij} jest średnią zmianą w skali EDSS względem wartości początkowej w badaniu i dla interwencji j . Przyjęto, że s_i jest efektem losowym dla rozkładu normalnego (średnia wartość z „zera” i nieznana wariancja), a t_j średnią zmianą w skali EDSS względem wartości początkowej podczas terapii j .

Kod SAS (PROC GLIMMIX) odpowiedni dla normalnego MTC przedstawiono poniżej:

```
proc glimmix data =EDSS;
class treatment Study;
model mean = treatment / dist= normal solution;
random intercept / subject=Study solution;
estimate "trt-a vs trt-b" trt 1 - 1 0 0 ... ;
run;
```

7.15.7 Wyniki przeglądu badań

W wyniku systematycznego baz danych do metaanalizy sieciowej przygotowanej przez HERON Evidence Development² zidentyfikowano 27 randomizowanych badania klinicznych spełniających predefiniowane kryteria. Ostatecznie autorzy MTC włączyli 17 randomizowanych badań klinicznych, które zostały zidentyfikowane i opisane w niniejszym przeglądzie systematycznym (patrz rozdział 3.2 i aneks 7.11) tj.:

- 2 RCT dotyczące fumaranu dimetylu: DEFINE, CONFIRM,
- 6 RCT dotyczące octanu glatirameru: Bornstein 1987, Comi 2001, Johnson 1995, Calabrese 2012, BECOME, BEYOND
- 6 RCT dotyczących interferonu beta-1a vs placebo: IMPROVE, Kappos 2011, MSCRG, PRISMS, REGARD, BRAVO
- 3 RCT dotyczące interferonu beta-1b vs placebo: IFNB-MS, Knobler 1993, Wroe 2005,

oraz 10 randomizowanych badań klinicznych w tym:

- 1 RCT dotyczące natalizumabu vs placebo: AFFIRM,⁵⁷
- 2 RCT dotyczące interferonu beta-1b vs interferon beta-1a: Etamadifar 2006,⁵⁸ INCOMIN,⁶²
- 1 RCT dotyczące porównania interferonów beta-1a (Rebif® vs Avonex®): EVIDENCE,⁵⁹
- 2 RCT dotyczące fingolimodu vs placebo: FREEDOMS,⁶⁰ FREEDOMS II,⁶¹
- 1 RCT dotyczące fingolimodu vs interferon beta-1a: TRANSFORMS,⁶⁶
- 3 RCT dotyczące teryflunomidu vs placebo: O'Connor 2006,⁶³ Saida 2012,⁶⁴ TEMSO.⁶⁵

Metodologię dodatkowych sześciu badań klinicznych, zawartych w MTC zestawiono w Tab. 146.

Wszystkie włączone do MTC badania były randomizowanymi badaniami klinicznymi z grupą kontrolną. Okres obserwacji w badaniach wyniósł od 13 tyg. (Wroe 2005) do 260 tyg. (INFB-MS, uwzględniający również fazę rozszerzoną badania). W ponad połowie badań faza randomizowana trwała co najmniej 100 tyg. We wszystkich badaniach włączonych do MTC udział wzięli dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Do większości badań włączano pacjentów, u których w przeszłości wystąpił co najmniej jeden rzut choroby lub co najmniej 2 rzuty choroby w ciągu dwóch lat poprzedzających badanie. Średnia wieku pacjentów ze wszystkich badań wyniosła około 35 lat. Jakość włączonych badań oceniono na dobrą (średnia ze wszystkich badań wyniosła 3,48 pkt.) z czego 7 badań uzyskało maksymalną liczbę punktów w skali Jadad.

Tab. 146. Metodyka dodatkowych badań włączonych do metaanalizy sieciowej przygotowanej przez *Heron Evidence Development*.²

Badanie	Lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
AFFIRM ⁵⁷	Europa, Północna Ameryka, Australia, Nowa Zelandia	942	120 tygodni	Dorośli pacjenci (18-50 lat) chorzy na RRMS, z wynikiem w skali EDSS 0-5 i co najmniej 1 rzutem choroby w roku poprzedzającym badanie.	natalizumab: 300 mg/dobę (N=627)	placebo (N=315)	tak	wiełosrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
Etemadafir 2006 ⁵⁸	Iran	90	104 tygodnie	Pacjenci w wieku 15-50 lat, z potwierdzoną diagnozą RRMS, co najmniej dwoma rzutami choroby w czasie dwóch lat poprzedzających badanie i wynikiem w skali EDSS ≤5.	interferon beta-1b: 250 mg co drugi dzień (N=30)	interferon beta-1a: 30 µg raz na tydzień (N=30) 44 µg trzy razy w tygodniu (N=30)	tak	wiełosrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z zaślepieniem wyłącznie osób oceniających efekty leczenia	równoległe
EVIDENCE ⁵⁹	Kanada, USA, Europa	677	64 tygodnie	Dorośli pacjenci (18-55 lat) z potwierdzoną diagnozą RRMS, wynikiem w skali EDSS od 0 do 5,5, co najmniej dwoma rzutami choroby w 2-letnim okresie przed włączeniem do badania, nieleczeni wcześniej interferonami.	interferon beta-1a: 30 µg raz na tydzień (N=338)	interferon beta-1a: 44 µg trzy razy w tygodniu (N=339)	tak	wiełosrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z zaślepieniem wyłącznie osób oceniających efekty leczenia	skrzyżowane

Badanie	Lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
FREEDOMS ⁶⁰	Australia, Belgia, Kanada, Czechy, Estonia, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Irlandia, Izrael, Holandia, Polska, Rumunia, Rosja, Słowacja, Południowa Afryka, Szwecja, Szwajcaria, Turcja, Wielka Brytania	843	104 tygodnie	Dorośli pacjenci (18-55 lat) z diagnozą RRMS zgodnie z zaktualizowanymi kryteriami McDonald, co najmniej jednym rzutem choroby w roku poprzedzającym badanie i wynikiem w skali EDSS 0-5,5.	fingolimod: 0,5 mg/dobę (N=425)	placebo (N=418)	tak	wiełośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z jednoczesnym zaślepieniem osób oceniających efekty leczenia	równoległe
FREEDOMS II ⁶¹	Stany Zjednoczone	1083	104 tygodnie	Dorośli pacjenci (18-55 lat) z liczbą punktów w skali EDSS 0-5,5, u których wystąpiły co najmniej 2 ciężkie rzuty w ciągu 2 lat poprzedzających badanie.	fingolimod: 0,5 mg/dobę (N=358)	placebo (N=355)	tak	wiełośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
INCOMIN ⁶²	Włochy	188	104 tygodnie	Dorośli pacjenci (18-50 lat) z klinicznie potwierdzonym RRMS, wynikiem w skali EDSS 1-3,5 i dwoma rzutami choroby w 2-letnim okresie poprzedzającym badanie.	interferon beta-1a: 30 µg raz na tydzień (N=92)	interferon beta-1b: 250 µg co drugi dzień (N=96)	tak	wiełośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, niejasna metoda zaślepienia badania	równoległe

Badanie	Lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
O'Connor 2006 ⁶³	Kanada, Francja	179	36 tygodni	Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (18-65 lat) z wynikiem w skali EDSS ≤ 6 i co najmniej 2 udokumentowanymi rzutami w przeciągu 3 lat i 1 rzutem klinicznym w ciągu roku poprzedzającego badanie.	terfilunomid: 7 mg/dobę (N=61) 14 mg/dobę (N=57)	placebo (N=61)	tak	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą potrójnie ślepej próby	równoległe
Saida 2012 ⁶⁴	Japonia	171	26 tygodni	Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (18-60 lat) zgodnie z zaktualizowanymi kryteriami McDonlada i rzutowo-remisyjną postacią choroby; 1 lub więcej rzutów w ciągu 2 lat lub co najmniej jedna zmiana Gd+ T1-zależna stwierdzona w ciągu 30 dni poprzedzających badanie.	fingolimod: 5 mg/dobę (N=57)	placebo (N=57)	tak	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą potrójnie ślepej próby	równoległe

Badanie	Lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
TEMISO ⁶⁵	bd	1088	108 tygodni	Dorośli (18-55 lat) z RRMS zgodnie z kryteriami McDonalda, z lub bez progresji choroby. Co najwyżej 5,5 pkt. wg skali EDSS i co najmniej 2 klinicznymi rzutami w ciągu 2 lat lub 1 rzutem w ciągu roku ale brakiem rzurów w ciągu 60 dni poprzedzających badanie.	teryflunomid: 7 mg/dobę (N=366) 14 mg/dobę (N=359)	placebo (N=363)	tak	wiełosrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
TRANSFORMS ⁶⁶	Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Egipt, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Korea Południowa, Portugalia, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania, USA	866	52 tygodnie	Dorośli pacjenci (18-55 lat) z diagnozą RRMS wg zaktualizowanych kryteriów McDonalda, co najmniej 2 rzutami choroby w 2-letnim okresie poprzedzającym badanie lub jednym udokumentowanym rzutem na rok przed badaniem oraz wynikiem w skali EDSS od 0 do 5,5.	interferon beta-1a: 30 µg raz na tydzień (N=431)	fingolimod: 0,5 mg/dobę (N=435)	tak	wiełosrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe

9. Poniższe pytania dotyczą Twojego samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca. Na każde pytanie proszę udzielić jednej odpowiedzi najbardziej zbliżonej do stanu faktycznego. Ile razy wystąpił dany objaw w ciągu ostatniego miesiąca?

	Cały czas	Dużo czasu	Mało czasu	Większość czasu	Jakiś czas	Wcale
a) byłeś(-aś) pełen(-na) animuszu						
b) byłeś(-aś) bardzo zdenerwowany						
c) czułeś(-aś) się nic nie wart(-a) i nic nie było w stanie cię pocieszyć						
d) byłeś(-aś) wyciszony(-a) i spokojny(-a)						
e) byłeś(-aś) pełen(-na) energii						
f) byłeś(-aś) załamany(-a) i smutny(-a)						
g) czułeś(-aś) się zmarnowany(-a)						
h) byłeś(-aś) szczęśliwy(-a)						
i) byłeś(-aś) zmęczony(-a)						

10. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca Twoje zdrowie fizyczne lub stan emocjonalny wpływały na kontakty towarzyskie (spotkania z rodziną i przyjaciółmi)?

- Cały czas Część czasu Wcale
 Większość czasu Mało czasu

11. Jak bardzo prawdziwe lub fałszywe są według Ciebie poniższe stwierdzenia?

	Szczególnie prawdziwe	Czasami prawdziwe	Nie wiem	Czasami fałszywe	Szczególnie fałszywe
a) uważam, że stan mojego zdrowia jest lepszy niż innych osób, które znam					
b) jestem zdrowszy od innych osób, które znam					
c) przypuszczam, że stan mojego zdrowia ulegnie pogorszeniu					
d) stan mojego zdrowia jest doskonały					

7.17 Kwestionariusz EuroQol EQ-5D

Poniżej przedstawiono polską wersję kwestionariusza EQ-5D.⁶⁸

Zaznaczając symbolem (☑) jeden kwadrat w każdej grupie podanej poniżej, wybierz zdanie najlepiej określające stan Twojego zdrowia dzisiaj.

Zdolność poruszania się

- Nie mam problemów z chodzeniem
- Mam trochę problemów z chodzeniem
- Jestem zmuszony pozostawać w łóżku

Samoopieka

- Nie mam żadnych problemów z samoopieką
- Mam trochę problemów z myciem i ubieraniem się
- Nie mogę sam się umyć ani ubrać

Zwykła działalność (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywność rodzinna, zajęcia w czasie wolnym)

- Nie mam problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności
- Mam trochę problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności
- Nie mogę wykonywać moich zwykłych czynności

Ból/Dyskomfort

- Nie odczuwam bólu ani dyskomfortu
- Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort
- Odczuwam krańcowy ból lub dyskomfort

Niepokój/Przygnębienie

- Nie jestem niespokojny ani przygnębiony
- Jestem umiarkowanie niespokojny lub przygnębiony
- Jestem krańcowo niespokojny lub przygnębiony

Aby umożliwić badanym ocenę jak dobry lub zły jest ich stan zdrowia przygotowaliśmy skalę (podobną do skali termometru), na której najlepszy stan zdrowia jaki można sobie wyobrazić jest oznaczony liczbą 100 a najgorszy stan zdrowia jaki można sobie wyobrazić jest oznaczony jako 0.

Chcielibyśmy, abyś wskazał na skali, jak dobry lub zły jest według Ciebie stan Twojego zdrowia dzisiaj. Zrób to rysując linię z kostki poniżej do jakiegokolwiek punktu na skali, określającego jak dobry lub zły jest Twój aktualny stan zdrowia.

**Twój stan
zdrowia
dzisiaj**

Najlepszy
wyobrażalny stan
zdrowia

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Najgorszy
wyobrażalny
stan zdrowia

7.18 Skala EDSS

Tab. 147. Opis rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS (Extended Disability Status Scale).⁶⁹

Liczba punktów	Objawy obecne w badaniu neurologicznym
0,0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS).
1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS.
1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.
2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).
3,0	Pacjent w pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
3,5	Pacjent w pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).
4,0	Pacjent w pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.
4,5	Pacjent w pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5,0	Pacjent zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS-jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.
5,5	Pacjent zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).
6,0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją

	przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).
6,5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).
7,0	Pacjent niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).
7,5	Pacjent niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
8,0	Zasadniczo pacjent jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4).
8,5	Pacjent przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedna lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
9,0	Pacjent leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).
9,5	Pacjent leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).
10,0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.

7.19 Randomizowane badania kliniczne w toku dotyczące fumaranu dimetylu w leczeniu RRMS (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com).

W toku poszukiwania nieopublikowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, przejrzano następujące bazy danych (09.05.2014): ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com. Poza opublikowanymi badaniami fumaranu dimetylu odnaleziono jedno trwające badanie dotyczące przedłużonej fazy prób klinicznych DEFINE i CONFIRM (NCT00835770) oraz badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo w azjatyckiej populacji z RRMS (NCT01838668).

Tytuł badania:	A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
Nr ident.:	NCT00835770
Źródło:	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00835770
Sponsor:	Biogen Idec
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• Fumaran dimetylu 240 mg BID• Fumaran dimetylu 240 mg TID
Wskazanie:	<ul style="list-style-type: none">• Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego
Początek badania/zakończenie badania:	luty 2009/czerwiec 2016

<i>Tytuł badania:</i>	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of BG00012 in Subjects From the Asia-Pacific Region and Other Countries With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
<i>Nr ident.:</i>	NCT01838668
<i>Źródło:</i>	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01838668
<i>Sponsor:</i>	Biogen Idec
<i>Interwencje:</i>	<ul style="list-style-type: none">• Fumaran dimetylu 240 mg BID• placebo
<i>Wskazanie:</i>	<ul style="list-style-type: none">• Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego
<i>Początek badania/zakończenie badania:</i>	marzec 2013/maj 2019

7.20 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie	CONFIRM								
Metodyka	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane (RCT)</p> <p>Badanie równoległe</p> <p>Typ analizy: ITT</p> <p>Okres trwania badania: 2 lata</p> <p>Utrata pacjentów z leczenia: 20,1% w grupie fumaranu dimetylu 250mg BID (75 pacjentów wycofano z badania z czego u 31 kontynuowano obserwację); 23,4% w grupie placebo (85 pacjentów wycofano z badania z czego u 44 kontynuowano obserwację); 16,6% w grupie octanu glatirameru (58 pacjentów wycofano z badania z czego u 29 kontynuowano obserwację)</p>								
Populacja	<p>Liczba ośrodków: 200 ośrodków, 28 krajów</p> <p>Liczba pacjentów zrandomizowanych: 1430</p> <p>Wiek, lata, średnia (SD): 37,8 (9,4) w grupie fumaranu dimetylu 240 mg BID; 36,9 (9,2) w grupie placebo, 36,7 lat (9,1) w grupie octanu glatirameru</p> <p>Kryteria włączenia: wiek od 18 do 55 lat; zdiagnozowana postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonald; punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5; co najmniej jeden rzut w przebiegu 12 mies. przed randomizacją lub obecność co najmniej jednej zmiany w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd+), wykonanym w przebiegu 6 tyg. przed randomizacją.</p> <p>Kryteria wyłączenia: progresywne postaci stwardnienia rozsianego; rzut MS lub leczenie steroidami w przebiegu 50 dni od randomizacji i/lub brak stabilizacji po ostatnim rzucie choroby przed randomizacją do badania; jednoczesne występowanie innej ciężkiej choroby; zmiany w parametrach laboratoryjnych.</p>								
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> fumaran dimetylu 240 mg BID (N=359) fumaran dimetylu 240 mg TID (N=345); grupa nie włączona do analizy placebo (N=364) octan glatirameru 20 mg/dobę (N=350) 								
Punkty końcowe	<p>częstość rzutów stwardnienia rozsianego (liczba/rok), zaobserwowanych od czasu włączenia do badania przez dwa lata; nowe lub powiększające się T2-zależnych hipertensywnych zmian widocznych w obrazie MRI; nowe T1-zależne hipertensywne zmiany widoczne w obrazie MRI; rzut stwardnienia rozsianego; czas do progresji niepełnosprawności, potwierdzoną co najmniej 12 tyg. później.</p>								
Ocena jakości (critical appraisal)	<table> <tr> <td>Opis jako badanie randomizowane:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Dokładny opis randomizacji:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Podwójnie zaślepienie:</td> <td>Tak</td> </tr> <tr> <td>Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:</td> <td>Tak</td> </tr> </table>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	Dokładny opis randomizacji:	Tak	Podwójnie zaślepienie:	Tak	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak
Opis jako badanie randomizowane:	Tak								
Dokładny opis randomizacji:	Tak								
Podwójnie zaślepienie:	Tak								
Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak								

Badanie	DEFINE								
Metodyka	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane (RCT)</p> <p>Badanie równoległe</p> <p>Typ analizy: ITT</p> <p>Okres trwania badania: 2 lata</p> <p>Utrata pacjentów z leczenia: 23,2% w grupie fumaranu dimetylu 250 mg BID (95 pacjentów wycofano z badania z czego u 34 kontynuowano obserwację); 22,3% w grupie placebo (91 pacjentów wycofano z badania z czego u 53 kontynuowano obserwację)</p>								
Populacja	<p>Liczba ośrodków: 198 ośrodków, 28 krajów</p> <p>Liczba pacjentów zrandomizowanych: 1234</p> <p>Wiek, lata, średnia (SD): 38,1 (9,1) w grupie fumaranu dimetylu 250 mg BID, 38,5 (9,1) w grupie placebo</p> <p>Kryteria włączenia: wiek od 18 do 55 lat; zdiagnozowana postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonald; punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5; co najmniej jeden rzut w przebiegu 12 mies. przed randomizacją lub obecność co najmniej jednej zmiany w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd+), wykonanym w przebiegu 6 tyg. przed randomizacją.</p> <p>Kryteria wyłączenia: progresywna postać stwardnienia rozsianego; jednoczesne występowanie innej ciężkiej choroby; zmiany w parametrach laboratoryjnych; ekspozycja na leki przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania z fumaranem dimetylu.</p>								
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • fumaran dimetylu 240 mg BID (N=410) • fumaran dimetylu 240 mg TID (N=416); grupa nie włączona do analizy • placebo (N=408) 								
Punkty końcowe	<p>rzut stwardnienia rozsianego, zaobserwowany od czasu włączenia do badania przez dwa lata; nowe zmiany T1-zależne w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd); nowe lub powiększające się T2-zależnych hipertensywnych zmian widocznych w obrazie MRI; częstość rzutów stwardnienia rozsianego (liczba/rok); czas do progresji niepełnosprawności.</p>								
Ocena jakości (critical appraisal)	<table border="0"> <tr> <td>Opis jako badanie randomizowane:</td> <td style="text-align: right;">Tak</td> </tr> <tr> <td>Dokładny opis randomizacji:</td> <td style="text-align: right;">Tak</td> </tr> <tr> <td>Podwójnie zaślepienie:</td> <td style="text-align: right;">Tak</td> </tr> <tr> <td>Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:</td> <td style="text-align: right;">Tak</td> </tr> </table>	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	Dokładny opis randomizacji:	Tak	Podwójnie zaślepienie:	Tak	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak
Opis jako badanie randomizowane:	Tak								
Dokładny opis randomizacji:	Tak								
Podwójnie zaślepienie:	Tak								
Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak								

7.21 Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań			
wysoka (RCT)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)

Ograniczenia metodyki badań			
	Brak ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Niespójność			
	Brak	Istotna niespójność	Bardzo istotna niespójność
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Bezpośredniość			
	Brak różnic	Istotne różnice	Bardzo istotne różnice
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników			
	Nie zaobserwowano	Istotny	Bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
Błąd publikacji			
	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Dodatkowe czynniki			
Efekt kumulacji wyników	Brak	Duży	Bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
Efekt zakłócania wyników	Brak	Zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1	Zwiększa efekt, RR~1
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
Efekt zależny od dawki	Brak		Występuje
modyfikacja oceny jakości badań	0		+1

Opracowano zgodnie z zaleceniami: Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.

SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	26
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	29
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	31
Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.....	43
Tab. 5. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego: wg skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.	45
Tab. 6. Odsetek pacjentów leczonych wcześniej terapią modyfikującą przebieg choroby w badaniach fumaranu dimetylu.....	46
Tab. 7. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących fumaranu dimetylu.....	47
Tab. 8. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do badań fumaranu dimetylu.....	48
Tab. 9. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	53
Tab. 10. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	55
Tab. 11. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.....	56
Tab. 12. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.....	57
Tab. 13. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.....	58
Tab. 14. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.....	59
Tab. 15. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.....	59
Tab. 16. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: brak nowych zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w trakcie 2-letniej terapii.....	60
Tab. 17. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.....	60
Tab. 18. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: liczba nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.....	62
Tab. 19. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: liczba nowych zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.....	62
Tab. 20. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo: średnia zmiana wyniku dotyczącego wymiaru fizycznego (PCS) i mentalnego jakości życia (MCS) mierzonych kwestionariuszem SF-36.	64

Tab. 21. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo: poszczególne podskale wymiaru fizycznego(PCS) i wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36.....	65
Tab. 22. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów, u których wystąpiła istotna kliniczna zmiana (≥ 5 pkt.) w domenie dotyczącej wymiaru fizycznego (PCS) i wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36.....	69
Tab. 23. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo: ogólna ocena stanu zdrowia (EQ-Index) i ocena według wizualnej skali analogowej (EQ-VAS) kwestionariusza EQ-5D.....	73
Tab. 24. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo: średnia zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia mierzonej za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS).....	75
Tab.25. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	76
Tab. 26. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: zdarzenie niepożądane ogółem.....	77
Tab. 27. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem.....	77
Tab. 28. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: zaczerwienienie skóry (ang. <i>Flushing</i>).....	78
Tab. 29. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: biegunka.....	79
Tab. 30. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: nudności.....	79
Tab. 31. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: ból w nadbrzuszu.	80
Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: białkomocz.....	81
Tab.33. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z placebo: inne zdarzenia niepożądane raportowane w pojedynczych badaniach.....	82
Tab. 34. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	84
Tab. 35. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.....	84
Tab. 36. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.....	85
Tab. 37. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.....	85
Tab. 38. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.	86
Tab. 39 Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.....	86
Tab. 40 Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.	86
Tab. 41. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: liczba nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.....	87
Tab. 42. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: liczba nowych zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem.	87

Tab. 43. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru: średnia zmiana domeny dotyczącej wymiaru fizycznego (PCS) i wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36.....	89
Tab. 44. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru: poszczególne podskale domeny dotyczącej wymiaru fizycznego (PCS) i wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36.....	89
Tab. 45. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z octanem glatirameru: odsetek pacjentów, u których wystąpiła istotna kliniczna zmiana (≥ 5 pkt.) w domenie dotyczącej wymiaru fizycznego (PCS) i wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36.....	91
Tab.46. Porównanie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z octanem glatirameru: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu CONFIRM.	94
Tab. 47. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru przez placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów (wszystkie badania).....	96
Tab. 48. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru przez placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów (bez badania Bornstein 1987).	97
Tab. 49. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru przez placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.	97
Tab. 50. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z octanem glatirameru przez placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.	98
Tab. 51. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z octanem glatirameru przez placebo: zdarzenia niepożądane.	98
Tab. 52. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 μ g przez placebo: wskaźnik rocznej częstość rzutów.	100
Tab. 53. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 μ g przez placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.	100
Tab. 54. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 μ g przez placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.	101
Tab. 55. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 μ g przez placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.	101
Tab. 56. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 μ g przez placebo: zdarzenia niepożądane.....	102
Tab. 57. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 μ g przez octan glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów.	103
Tab. 58. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 30 μ g przez octan glatirameru: zdarzenia niepożądane.....	104
Tab. 59. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 22 μ g przez placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	106
Tab. 60. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 22 μ g przez placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.	106
Tab. 61. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 22 μ g przez placebo: zdarzenie niepożądane.....	106
Tab. 62. Porównanie pośrednie fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 μ g przez placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	108

Tab. 63. Porównanie pośrednie fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.....	109
Tab. 64. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez placebo: zdarzenia niepożądane.....	109
Tab. 65. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów.	111
Tab. 66. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.	111
Tab. 67. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.	112
Tab. 68. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru: brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.....	112
Tab. 69. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru: brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.....	113
Tab. 70. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1a 44 µg przez octan glatirameru: zdarzenia niepożądane.....	113
Tab. 71. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	115
Tab. 72. Porównanie pośrednie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.	115
Tab. 73. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez placebo: zdarzenia niepożądane.....	116
Tab. 74. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez octan glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	117
Tab. 75. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez octan glatirameru: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.....	117
Tab. 76. Porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez octan glatirameru: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.	118
Tab. 77. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z interferonem beta-1b przez octan glatirameru: zdarzenia niepożądane.....	118
Tab. 78. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: roczna częstość rzutów stwardnienia rozsianego.....	122
Tab. 79. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: roczna częstość rzutów wymagających leczenia sterydami.	126
Tab. 80. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: rzut choroby po 12 mies. terapii; rzut choroby po 24 mies. terapii.....	129
Tab. 81. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: zmiana w skali EDSS po 24 mies. terapii.....	132
Tab. 82. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 mies. w trakcie 2-letniej terapii.....	134

Tab. 83. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 mies. w trakcie 2-letniej terapii.....	135
Tab. 84. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane; ciężkie zdarzenia niepożądane.....	137
Tab. 85. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń żołądka i jelit.....	141
Tab. 86. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zakażeń.....	146
Tab. 87. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.....	149
Tab. 88. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.....	151
Tab. 89. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń serca.....	153
Tab. 90. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń krwi i układu chłonnego.....	155
Tab. 91. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń układu nerwowego.....	157
Tab. 92. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących zaburzeń ogólnych i badań diagnostycznych.....	164
Tab. 93. Dane jednostkowe w metaanalizie sieciowej dla punktów końcowych dotyczących tolerancji leczenia.....	169
Tab. 94. Zestawienie wyników metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami.....	174
Tab. 95. Zestawienie wyników metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami.....	175
Tab. 96. Zestawienie wyników metaanalizy sieciowej tolerancji terapii fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami.....	178
Tab. 97. Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczącego fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.....	193
Tab. 98. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności fumaranu dimetylu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 18.04.2014.....	197
Tab. 99. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności fumaranu dimetylu w bazie EMBASE na dzień 18.04.2014.....	199
Tab. 100. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności fumaranu dimetylu w bazie Cochrane na dzień 18.04.2014.....	200
Tab. 101. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności interferonu beta i octanu glatirameru w bazie Medline (PubMed) na dzień 24.04.2014.....	201
Tab. 102. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności interferonu beta i glatirameru w bazie EMBASE na dzień 24.04.2014.....	203
Tab. 103. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności interferonu beta i glatirameru w bazie Cochrane na dzień 24.04.2014.....	205
Tab. 104. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu (porównanie pośrednie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.....	228

Tab. 105. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego: wg skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.	235
Tab. 106. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego.....	243
Tab. 107. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do porównania pośredniego.....	252
Tab. 108. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do porównania pośredniego.....	263
Tab. 109. Porównanie skuteczności octanu glatirameru z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.	271
Tab. 110. Porównanie skuteczności octanu glatirameru z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.....	272
Tab. 111. Porównanie skuteczności octanu glatirameru z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.....	273
Tab. 112. Porównanie bezpieczeństwa octanu glatirameru z placebo: zdarzenia niepożądane raportowane w pojedynczych badaniach.....	275
Tab. 113. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 30 µg z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.	276
Tab. 114. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 30 µg z placebo: rzut choroby w ciągu 2-letniej terapii.....	277
Tab. 115. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 30 µg z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.....	277
Tab. 116. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 30 µg z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.....	278
Tab. 117. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 30 µg z placebo: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	278
Tab. 118. Metaanaliza bezpieczeństwa interferonu beta-1a 30 µg z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.....	279
Tab. 119. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 30 µg z placebo: inne zdarzenia niepożądane raportowane w pojedynczych badaniach.....	280
Tab. 120. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 30µg z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.	281
Tab. 121. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 30 µg z octanem glatirameru: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu CombiRx.....	282
Tab. 122. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 22µg z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.	284
Tab. 123. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 22µg z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.....	284
Tab. 124. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 22 µg z placebo: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PRISMS.....	285
Tab. 125. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 44 µg z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.	286
Tab. 126. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 44µg z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.....	286
Tab. 127. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 44µg z placebo: ból głowy.....	287

Tab. 128. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 44 µg z placebo: inne zdarzenia niepożądane raportowane w pojedynczych badaniach.....	288
Tab. 129. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów.	289
Tab. 130. Porównanie skuteczność interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.....	290
Tab. 131. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.....	290
Tab. 132. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: brak nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.	291
Tab. 133. Porównanie skuteczności interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: brak nowych T1-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI w trakcie 2-letniej terapii.	291
Tab. 134. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu REGARD.	292
Tab. 135. Porównanie skuteczności interferonu beta-1b z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.	293
Tab. 136. Porównanie skuteczności interferonu beta-1b z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.....	293
Tab. 137. Porównanie skuteczności interferonu beta-1b z placebo: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	294
Tab. 138. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1b z placebo: inne zdarzenia niepożądane raportowane w pojedynczych badaniach.....	296
Tab. 139. Porównanie skuteczności interferonu beta-1b z octanem glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	297
Tab. 140. Porównanie skuteczności interferonu beta-1b z octanem glatirameru: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.....	298
Tab. 141. Porównanie skuteczności interferonu beta-1b z octanem glatirameru: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.....	298
Tab. 142. Porównanie bezpieczeństwa interferonu beta-1b z octanem glatirameru: zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu BEYOND.	300
Tab. 143 . Kryteria kwalifikacji badań do analizy MTC.	307
Tab. 144. Zakresy miesięczne i tygodniowe uwzględnione przy ekstrakcji danych.....	308
Tab. 145. Metodyka dodatkowych badań włączonych do metaanalizy sieciowej przygotowanej przez <i>Heron Evidence Development</i>	316
Tab. 146. Opis rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS (Extended Disability Status Scale).....	325

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (diagram QUOROM).	39
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa komparatorów (interferonu beta 1a oraz 1b, octanu glatirameru) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (diagram QUOROM).	40
Ryc. 3. Metaanaliza skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.	56
Ryc. 4. Metaanaliza skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.	57
Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności fumaranu dimetylu z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.	58
Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych zmian widocznych w obrazie MRI.	61
Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba nowych zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem.	63
Ryc. 8. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo w badaniu DEFINE: (a) średnia zmiana liczby punktów domeny dotyczącej wymiaru fizycznego (PCS) i (b) wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza SF-36 (źródło: Kappos 2014).	67
Ryc. 9. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo i octanem glatirameru w badaniu CONFIRM: (a) średnia zmiana liczby punktów domeny dotyczącej wymiaru fizycznego (PCS) i (b) wymiaru mentalnego jakości życia (MCS) kwestionariusza FS-36 (źródło: Kita 2014).	68
Ryc. 10. Metaanaliza jakości życia fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa (≥ 5 pkt.) w domenie dotyczącej wymiaru fizycznego jakości życia (PCS) mierzonej kwestionariuszem SF-36.	70
Ryc. 11. Metaanaliza jakości życia fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja w domenie dotyczącej wymiaru fizycznego jakości życia (PCS) mierzonej kwestionariuszem SF-36.	70
Ryc. 12. Metaanaliza jakości życia fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba pacjentów, u których wystąpiło istotne klinicznie pogorszenie (≥ 5 pkt.) w domenie dotyczącej wymiaru fizycznego jakości życia (PCS) mierzonej kwestionariuszem SF-36.	70
Ryc. 13. Metaanaliza jakości życia fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba pacjentów, u których wystąpiła istotna klinicznie poprawa (≥ 5 pkt.) w domenie dotyczącej wymiaru umysłowego jakości życia (MCS) mierzonej kwestionariuszem SF-36.	71
Ryc. 14. Metaanaliza jakości życia fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja w domenie dotyczącej wymiaru umysłowego jakości życia (MCS) mierzonej kwestionariuszem SF-36.	71
Ryc. 15. Metaanaliza jakości życia fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: liczba pacjentów, u których wystąpiło istotne klinicznie pogorszenie (≥ 5 pkt.) w domenie dotyczącej wymiaru umysłowego jakości życia (MCS) mierzonej kwestionariuszem SF-36.	71

Ryc. 16. Jakość życia podczas leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu z placebo w badaniu DEFINE: średnia zmiana całkowitego wyniku oceny stanu zdrowia (EQ-Index) i wizualnej skali analogowej (EQ-VAS) kwestionariusza EQ-5D (źródło: Kappos 2014 suppl).....	74
Ryc. 17. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	76
Ryc. 18. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane ogółem.....	77
Ryc. 19. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem.....	78
Ryc. 20. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: zaczerwienienie skóry (ang. <i>Flushing</i>).....	78
Ryc. 21. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: biegunka.....	79
Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: nudności.....	80
Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: ból w nadbrzuchu.....	80
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo: białkomocz.....	81
Ryc. 25. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	121
Ryc. 26. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: wskaźnik rocznej częstości rzutów wymagających leczenia sterydami.....	125
Ryc. 27. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: rzut choroby po 12 mies. terapii.....	129
Ryc. 28. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: rzut choroby po 24 mies. terapii.....	129
Ryc. 29. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: zmiana w skali EDSS po 24 mies. terapii.....	132
Ryc. 30. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii.....	133
Ryc. 31. Podsumowanie metaanalizy sieciowej skuteczności fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwającym co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii.....	135
Ryc. 32. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane.....	136
Ryc. 33. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane.....	137
Ryc. 34. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: jakiegokolwiek zaburzenie żołądka i jelit.....	139
Ryc. 35. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: ból brzucha.....	140
Ryc. 36. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: nudności.....	140
Ryc. 37. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: biegunka.....	141

Ryc. 38. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: nieżyt żołądka i jelit.....	141
Ryc. 39. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: grypa.....	144
Ryc. 40. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: zakażenie dolnych dróg oddechowych.....	145
Ryc. 41. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: zakażenie dróg moczowych.....	145
Ryc. 42. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: świąd.....	148
Ryc. 43. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: wysypka.....	148
Ryc. 44. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: ból stawów.....	150
Ryc. 45. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: ból pleców.....	151
Ryc. 46. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: blok przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (pierwszy stopień nasilenia).....	153
Ryc. 47. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: bradykardia.....	153
Ryc. 48. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: leukopenia.....	155
Ryc. 49. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: ból głowy.....	156
Ryc. 50. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: depresja.....	157
Ryc. 51. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: zaczerwienienie skóry (ang. <i>flushing</i>).....	160
Ryc. 52. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: podwyższony poziom ALT.....	161
Ryc. 53. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: objawy grypopodobne.....	161
Ryc. 54. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: ból w klatce piersiowej.....	162
Ryc. 55. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: kaszel.....	162
Ryc. 56. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: zmęczenie.....	163
Ryc. 57. Podsumowanie metaanalizy sieciowej bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: ból kończyn.....	163
Ryc. 58. Podsumowanie metaanalizy sieciowej tolerancji fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: przerwanie leczenia z jakiegokolwiek przyczyny.....	168
Ryc. 59. Podsumowanie metaanalizy sieciowej tolerancji fumaranu dimetylu w porównaniu z komparatorami: przerwanie leczenia z powodu zgonu.....	169
Ryc. 60. Zestawienie wyników porównania pośredniego fumaranu dimetylu z poszczególnymi komparatorami: wskaźnik rocznej częstości rzutów (ARR_{ratio}).....	188

Ryc. 61. Zestawienie wyników porównania pośredniego fumaranu dimetylu z poszczególnymi komparatorami: rzut choroby w trakcie 2-letniej terapii.....	188
Ryc. 62. Metaanaliza skuteczności octanu glatirameru z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów (wszystkie badania).....	272
Ryc. 63. Metaanaliza skuteczności octanu glatirameru z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów (bez badania Bornstein 1987).....	272
Ryc. 64. Metaanaliza skuteczności octanu glatirameru z placebo: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii.....	273
Ryc. 65. Metaanaliza skuteczności octanu glatirameru z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii. Miara wyników: ryzyko względne.....	273
Ryc. 66. Metaanaliza skuteczności octanu glatirameru z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 miesiące w trakcie 2-letniej terapii. Miara wyników: różnica ryzyka.....	274
Ryc. 67. Metaanaliza skuteczności octanu glatirameru z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	276
Ryc. 68. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1a 30 µg z placebo: rzut choroby. Miara wyników: ryzyko względne.....	277
Ryc. 69. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1a 30 µg z placebo: potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 miesięcy w trakcie 2-letniej terapii. Miara wyników: ryzyko względne.....	278
Ryc. 70. Metaanaliza bezpieczeństwa interferonu beta-1a 30 µg z placebo: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne.....	279
Ryc. 71. Metaanaliza bezpieczeństwa interferonu beta-1a 30 µg z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne.....	279
Ryc. 72. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1a 44 µg z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	286
Ryc. 73. Metaanaliza bezpieczeństwa interferonu beta-1a 44 µg z placebo: ból głowy. Miara wyników: ryzyko względne.....	287
Ryc. 74. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1a 44 µg z octanem glatirameru: roczna częstość rzutów stwardnienia rozsianego.....	289
Ryc. 75. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1b z placebo: wskaźnik rocznej częstości rzutów.....	293
Ryc. 76. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1b z placebo: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne.....	294
Ryc. 77. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1b z placebo: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: różnica ryzyka.....	294
Ryc. 78. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1b z octanem glatirameru: wskaźnik rocznej częstości rzutów (ARR_{ratio}).....	297
Ryc. 79. Metaanaliza skuteczności interferonu beta-1b z octanem glatirameru: rzut choroby w ciągu dwóch lat terapii. Miara wyników: ryzyko względne.....	298
Ryc. 80. Diagramy sieci dowodów wykorzystywanych w analizie MTC.....	310

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Wójcik A., Golicki D., Niewada M. Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa. 2013.
- ² HERON Evidence Development. Systematic review and mixed treatment comparison of MS therapies. Version 4.1.
- ³ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- ⁴ Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
- ⁵ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- ⁶ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. Chapter 9.4.8 Meta-analysis of counts and rates. Źródło: <http://handbook.cochrane.org/>
- ⁷ StatsDirect statistical tools. Copyright © 1990-2007 StatsDirect Limited, all rights reserved. <http://www.statsdirect.com>
- ⁸ Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of dimethyl fumarate monotherapy in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Neuropharmacol*. 2014;12(3):256-68.
- ⁹ Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(4):613-27.
- ¹⁰ Bar-Or A, Gold R, Kappos L, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2297-305.
- ¹¹ Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2286-96.
- ¹² Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1987 Aug 13;317(7):408-14.
- ¹³ Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, i wsp. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1268-76.
- ¹⁴ Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. 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. *Ann Neurol*. 2001 Mar;49(3):290-7.
- ¹⁵ Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Dis-

ease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008 Oct;7(10):903-14.

¹⁶ Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Apr;18(4):418-24.

¹⁷ Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, Salter AR, Gustafson T, Wolinsky JS. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013, 73:327-340.

¹⁸ Lindsey JW, Scott TF, Lynch SG, Cofield SS, Nelson F, Conwit R, Gustafson R, Cutter GR, Wolinsky JS, Lublin FD, and the CombiRx Investigators Group. The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer acetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. *Mult Scler Relat Disord* 2012, 1(2): 81–86.

¹⁹ Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology.* 2009 Jun 9;72(23):1976-83.

²⁰ O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009 Oct;8(10):889-97.

²¹ De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. *J Neurol Sci.* 2012 Jan 15;312(1-2):97-101

²² De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, et al. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010 Jul;16(7):888-92.

²³ Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2011 Nov 19;378(9805):1779-87.

²⁴ Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* 1996 Mar;39(3):285-94.

²⁵ Ebers GC, Rice G, Lesaux J, Paty D, Oger J, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon (beta)-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 352(9139): 1498-1504.

²⁶ Cohen BA, Rivera VM. PRISMS: the story of a pivotal clinical trial series in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2010 Apr;26(4):827-38.

²⁷ Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, Sasson, N, Gilgun-Sherki Y, Arnold DL. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *J. Neurol* 2014, 261, 773-783.

²⁸ 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 Apr;43(4):655-61

²⁹ Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1993 Apr;43(4):662-7.

³⁰ Knobler RL, Greenstein JL, Johnson KP, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res.* 1993 Oct;13(5):333-40.

³¹ Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. *J Int Med Res.* 2005 May-Jun;33(3):309-18.

³² Efficacy and Safety Study of Oral BG00012 With Active Reference in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (CONFIRM). NCT00451451. Źródło: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00451451> [dostęp: 26.02.2013]

-
- ³³ Efficacy and Safety of Oral BG00012 in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (DEFINE). NCT00420212. Źródło: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00420212 [dostęp: 26.02.2013]
- ³⁴ Fox RJ, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12):1087-97.
- ³⁵ Kita M1, Fox RJ, Phillips JT, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler.* 2014 Feb;20(2):253-7.
- ³⁶ Gold R, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(12): 1098-1107.
- ³⁷ Kappos L, Gold R, Arnold DL, et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler.* 2014 Feb;20(2):243-52.
- ³⁸ A Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled and Active Reference (Glatiramer Acetate) Comparison Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. PROTOCOL NUMBER: 109MS302. Protocol for: Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97.
- ³⁹ A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Comparison Study to Determine the Efficacy and Safety of BG00012 in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. PROTOCOL NUMBER: 109MS301. Protocol for: Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1114287
- ⁴⁰ Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine* 2000; 25: 3130–3139.
- ⁴¹ Wewers M.E., Lowe N.K.: A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res. Nurs. Health*, 1990; 13: 227-236
- ⁴² Kappos L, Gold R, Arnold DL, et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. Wersja artykułu z suplementem z opublikowana dnia 22 listopada 2013 na stronie czasopisma *Multiple Sclerosis Journal*. Źródło: <http://msj.sagepub.com/content/early/2013/11/04/1352458513507817.full.pdf+html> [dostęp: 29.04.2014].
- ⁴³ A Dose-Blind, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of Two Doses of BG00012 Monotherapy in Subjects With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. NCT00835770. Źródło: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00835770?term=NCT00835770&rank=1> [dostęp: 26.05.2013]
- ⁴⁴ Kappos L, Giovannoni G, Gold R, et al. Timecourse of Treatment Effects of BG-12 (Dimethyl Fumarate) for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (S41.005). Annual Meeting of the American Academy of Neurology. San Diego, March 16-23, 2013. Źródło: http://www.abstracts2view.com/aan/view.php?nu=AAN13L_P01.162 [dostęp: 25.04.2013]
- ⁴⁵ McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001, 50(1): 121-127.
- ⁴⁶ Barkhof F. (1999) MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler.* 5(4): 283-286.
- ⁴⁷ Paty DW, Li DK. (1993) Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 43(4): 662-667.
- ⁴⁸ Phillips JT, Fox R, Selmaj K, et al. Safety and Tolerability of Oral BG-12 (Dimethyl Fumarate) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS): Interim Results from ENDORSE Extension Study (P01.162). Annual Meeting of the American Academy of Neurology. San Diego, March 16-23, 2013. Źródło:
-

http://www.neurology.org/cgi/content/meeting_abstract/80/1_MeetingAbstracts/P01.162 [dostęp: 09.05.2014]

⁴⁹ Giovannoni G, Gold G, Fox R, et al. Relapses Requiring Intravenous Steroid Use and Multiple Sclerosis (MS)-Related Hospitalizations: An Integrated Analysis of the BG-12 (Dimethyl Fumarate) Phase 3 Studies. (P07.121). Annual Meeting of the American Academy of Neurology. San Diego, March 16-23, 2013. Źródło: http://www.neurology.org/cgi/content/meeting_abstract/80/1_MeetingAbstracts/P07.121 [dostęp: 09.05.2014]

⁵⁰ Hutchinson M, Gold R, Fox R, et al. Clinical Efficacy of BG-12 (Dimethyl Fumarate) for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) According to Prior Therapy: An Integrated Analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM Studies (P07.128). Annual Meeting of the American Academy of Neurology. San Diego, March 16-23, 2013. Źródło: http://www.neurology.org/cgi/content/meeting_abstract/80/1_MeetingAbstracts/P07.128 [dostęp: 09.05.2014]

⁵¹ Hutchinson M, Zhang A, Yang M, et al. Clinical Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Patients with Highly Active Disease: An Integrated Analysis of the Phase 3 DEFINE and CONFIRM Studies. P3.189. 66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. April 26 – May 3, 2014. Philadelphia. Źródło http://www.abstracts2view.com/aan/view.php?nu=AAN14L1_P3.189&terms= [dostęp: 09.05.2014]

⁵² Fox E, Vasquez A, Grainger W, et al. Gastrointestinal Tolerability of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in a Multicenter, Open-Label Study of Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. P2.227. 66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. April 26 – May 3, 2014. Źródło: http://www.abstracts2view.com/aan/view.php?nu=AAN14L1_P2.227&terms= [dostęp: 09.05.2014]

⁵³ Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;19(328):1490.

⁵⁴ Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1998 Mar;50(3):701-8.

⁵⁵ [No authors listed]. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1995 Jul;45(7):1277-85.

⁵⁶ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91.

⁵⁷ Polman CH, Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2006, 354(9): 899-910.

⁵⁸ Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006, 113(5): 283-287.

⁵⁹ Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: A multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon (beta)-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2007, 29(9): 2031-2048.

⁶⁰ Kappos L, Radue EW, Connor P, Polman C, Hohlfeld R, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010, 362(5): 387-401.

⁶¹ Calabresi PA, Goodin D, Jeffery D, Kappos L, Lublin FD, et al. (2012b) Efficacy and safety of fingolimod versus placebo: primary outcomes from the phase 3 FREEDOMS II study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. 28th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS).

- ⁶² Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: Results of a 2-year prospective randomised multi-centre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002, 359(9316): 1453-1460.
- ⁶³ O'Connor P, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GPA, et al. (2006) A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*. 66(6): 894-900.
- ⁶⁴ Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, Hao Q, Kurosawa T, et al. (2012) A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 18(9): 1269-1277.
- ⁶⁵ O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. (2011c) Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 365(14): 1293-1303.
- ⁶⁶ Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2010, 362(5): 402-415.
- ⁶⁷ Tylka J., Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. *Kardiologia Polska* 2009; 67: 1166-1169
- ⁶⁸ The EuroQol Group Foundation. Źródło <http://www.euroqol.org/> [dostęp: 09.05.2014]
- ⁶⁹ Immunex Corporation Novantrone® (Mitoxantrone HCL) P&CNS Advisory Committee Briefing Document. Appendix A: Extended Disability Status Scale (EDSS). FDA. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3582b1px.pdf> [dostęp 09.05.2014]