

INAR

INSTYTUT ARCANA

Interferon beta-1b (Betaferon®)
w leczeniu stwardnienia rozsianego
w postaci wtórnie postępującej
– analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana

Ul. Plk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax: +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, kwiecień 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	7
Indeks skrótów	8
1. Streszczenie	10
2. Metodyka	21
2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	21
2.2. Pytanie kliniczne.....	22
2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	23
2.4. Metody identyfikacji badań.....	24
2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	24
2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	25
2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	26
2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	27
2.6. Ocena jakości danych.....	28
2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	28
2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	29
2.7. Analiza ilościowa	29
2.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	29
2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	30
2.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	30
2.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	30
2.8. Metaanaliza statystyczna	31
2.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy.....	31
2.8.2. Analiza heterogeniczności.....	31
2.8.3. Wybór modelu oceny efektu	32
2.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich.....	32
3. Opublikowane przeglądy systematyczne	34
4. Wynik wyszukiwania przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych	39
5. Analiza porównawcza efektywności klinicznej Interferonu beta-1b z placebo w populacji pacjentów z SPMS	41
5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	41
5.2. Heterogeniczność metodologiczna.....	44
5.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	45
5.4. Charakterystyka interwencji	48
5.5. Heterogeniczność kliniczna	49
5.6. Skuteczność kliniczna	50
5.6.1. Progresja niepełnosprawności	53

5.6.1.1.	Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności	53
5.6.1.2.	Potwierdzona progresja niepełnosprawności	55
5.6.1.3.	Czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego	57
5.6.1.4.	Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego	57
5.6.1.5.	Punkty w skali EDSS	57
5.6.2.	Aktywność rzutowa	59
5.6.2.1.	Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	59
5.6.2.2.	Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	61
5.6.2.3.	Niewystąpienie rzutu	61
5.6.2.4.	Ciężkie lub umiarkowane rzuty	62
5.6.3.	Zmiany w obrazie MRI	63
5.6.3.1.	Zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI	64
5.6.3.2.	Nowe aktywne zmiany/brak zmian w obrazie MRI	65
5.6.4.	Odpowiedź na leczenie	67
5.6.5.	Jakość życia	68
5.6.5.1.	Jakość życia (SIP)	68
5.6.5.2.	Jakość życia (MSQLI)	70
5.7.	Bezpieczeństwo	71
5.7.1.	Przerwanie leczenia	71
5.7.2.	Przerwanie badania	74
5.7.3.	Zgony	76
5.7.4.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	77
5.7.5.	Zdarzenia niepożądane	78
5.7.5.1.	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	78
5.7.5.2.	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	83
5.7.5.3.	Zaburzenia naczyniowe	85
5.7.5.4.	Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	85
5.7.5.5.	Zaburzenia żołądka i jelit	87
5.7.5.6.	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	87
5.7.6.	Ocena stanu psychicznego pacjenta	87
5.7.6.1.	Skala depresji Becka	87
5.7.6.2.	Skala MADRS (The Montgomery Asberg Depression Rating Scale)	88
5.7.7.	Parametry laboratoryjne i życiowe	88
6.	Poszerzona analiza skuteczności praktycznej	90
6.1.	Badania extension EU-SPMS	90
6.1.1.	Skuteczność – okres obserwacji 8 lat	90
6.1.2.	Skuteczność – okres obserwacji 10 lat	90
6.2.	Badanie obserwacyjne Rio 2007	91
6.3.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	91
6.4.	Charakterystyka interwencji	92
6.5.	Skuteczność	92
6.5.1.	Potwierdzona progresja niepełnosprawności	92
7.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	94
7.1.	Cel	94
7.2.	Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa	94
7.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	95
7.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL	97
7.5.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie opublikowanych przeglądów systematycznych	97
7.6.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie badań obserwacyjnych i nierandomizowanych	98
7.6.1.	Badanie Li 2014 (NCT00370071)	98

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

7.6.1.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	99
7.6.1.2.	Charakterystyka interwencji	100
7.6.1.3.	Bezpieczeństwo	100
7.6.1.4.	Przerwanie leczenia	100
7.6.1.5.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	101
7.6.1.6.	Zdarzenia niepożądane ogółem	101
7.6.2.	Badanie Rio 2007 [37]	102
7.6.2.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	102
7.6.2.2.	Charakterystyka interwencji	103
7.6.2.3.	Bezpieczeństwo	103
7.6.2.4.	Przerwanie leczenia	103
7.6.2.5.	Zdarzenia niepożądane i zgony	104
7.6.3.	Badanie nierandomizowane (La Mantia 2006 [38])	104
7.6.3.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	105
7.6.3.2.	Charakterystyka interwencji	106
7.6.3.3.	Bezpieczeństwo	106
7.6.3.4.	Przerwanie leczenia	106
7.6.3.5.	Zdarzenia niepożądane.....	106
8.	Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego.....	108
8.1.	Analiza główna.....	108
8.1.1.	Wyniki: dorośli pacjenci z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami i EDSS>1 (INFB-1b vs PL) 108	
8.1.2.	Wyniki: dorośli pacjenci z SPMS (INFB-1b vs PL).....	109
8.2.	Analiza „dodatkowa”	113
8.2.1.	Wyniki dla porównań INFB-1b vs opcje „dodatkowe”.....	113
8.2.1.1.	Zestawienie wyników dla porównań INFB-1b vs PL oraz MTX vs PL	113
8.2.1.2.	Zestawienie wyników dla porównania INFB-1b vs INFB-1a (analiza pośrednia przez wspólny komparator- placebo).....	118
9.	Wnioski	120
9.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej.....	120
9.2.	Wnioski z poszerzonej analizy skuteczności praktycznej	122
9.3.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa.....	123
10.	Ograniczenia	125
10.1.	Ograniczenia wyników	126
11.	Dyskusja	129
11.1.	Wyszukiwanie	129
11.2.	Wybór komparatora	129
11.3.	Subpopulacje.....	130
11.4.	Wiarygodność zewnętrzna	131
11.5.	Wiarygodność wewnętrzna.....	134
11.6.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	134
12.	Załączniki.....	135
12.1.	Opis kwerend.....	135
12.1.1.	Strategia wyszukiwania badań dla ocenianej interwencji – interferon beta-1b.....	135
12.1.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla mitoksantronu	141
12.1.3.	Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla interferonu beta-1a (Rebif).....	151
12.2.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	156
12.3.	Ocena wiarygodności badań wg Jadad	159

12.4. Analizaporównawcza efektywności klinicznej mitoksantronu z placebo w populacji pacjentów z SPMS	161
12.4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	161
12.4.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	163
12.4.3. Charakterystyka interwencji.....	164
12.4.4. Skuteczność kliniczna.....	165
12.4.4.1. Progresa niepełnosprawności.....	166
12.4.4.1.1. Progresa niepełnosprawności (EDSS \geq 1 pkt).....	166
12.4.4.1.2. Potwierdzona progresa niepełnosprawności.....	167
12.4.4.1.3. Progresa niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego.....	167
12.4.4.1.4. Punkty w skali EDSS.....	168
12.4.4.2. Aktywność rzutowa.....	168
12.4.4.2.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR).....	168
12.4.4.2.2. Czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu.....	168
12.4.4.2.3. Niewystąpienie rzutu.....	169
12.4.4.3. Zmiany w obrazie MRI.....	169
12.4.4.3.1. Nowe zmiany w obrazie MRI.....	169
12.4.4.3.2. Aktywne zmiany w obrazie MRI.....	170
12.4.4.3.3. Zmiany w obrazie MRI.....	170
12.4.5. Bezpieczeństwo.....	170
12.4.5.1. Przerwanie badania/leczenia.....	171
12.4.5.2. Zgony.....	171
12.4.5.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku.....	172
12.4.5.4. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	172
12.4.5.4.1. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.....	172
12.4.5.4.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego.....	172
12.4.5.4.3. Zaburzenia serca.....	173
12.4.5.4.4. Zaburzenia żołądka i jelit.....	173
12.4.5.4.5. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	174
12.4.5.4.6. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.....	174
12.4.5.4.7. Zaburzenia nerek i dróg moczowych.....	175
12.4.5.4.8. Zaburzenia układu rozrodczego.....	175
12.4.5.5. Parametry laboratoryjne i życiowe.....	176
12.5. Analiza porównawcza efektywności klinicznej interferonu beta-1a z placebo w populacji pacjentów z SPMS	177
12.5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	177
12.5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	179
12.5.3. Charakterystyka interwencji.....	181
12.5.4. Skuteczność kliniczna.....	181
12.5.4.1. Progresa niepełnosprawności.....	182
12.5.4.1.1. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności.....	182
12.5.4.2. Aktywność rzutowa.....	183
12.5.4.2.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR).....	183
12.5.4.2.2. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu.....	183
12.5.4.2.3. Ciężkie lub umiarkowane rzuty.....	183
12.5.4.3. Zmiany w obrazie MRI.....	184
12.5.4.3.1. Zmiana powierzchni w obrazach T2 zależnych MRI.....	184
12.5.5. Bezpieczeństwo.....	184
12.5.5.1. Zgony.....	185
12.5.5.1. Przerwanie badania ogółem.....	185
12.5.5.2. Przerwanie leczenia ogółem.....	186
12.5.5.3. Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby.....	186
12.5.5.4. Przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	186
12.5.5.5. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	187
12.5.5.5.1. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.....	187
12.5.5.5.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego.....	187
12.5.5.5.3. Zaburzenia psychiczne.....	188

12.5.5.6. Parametry laboratoryjne i życiowe	188
12.6. Analiza pośrednia dla porównania INFB-1b vs opcje „dodatkové”	190
12.6.1. Porównanie charakterystyk analizowanych badań - ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań porównujących IFNB-1b, IFNB-1a oraz MTX z placebo	190
12.6.2. Skuteczność: INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie)	195
12.6.2.1. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności	195
12.6.2.2. ARR.....	196
12.6.2.3. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	196
12.6.2.4. Ciężkie lub umiarkowane rzuty	197
12.6.3. Bezpieczeństwo: INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie)	197
12.6.3.1. Zgony	197
12.6.3.2. Przerwanie badania ogółem	197
12.6.3.3. Przerwanie leczenia ogółem	198
12.6.3.4. Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby/braku skuteczności	199
12.6.3.5. Przerwanie leczenia z powodu AEs	200
12.6.3.6. Zdarzenia niepożądane	201
12.7. Formularze ekstrakcji danych.....	204
12.7.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)	204
12.7.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)	205
12.7.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)	206
12.7.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)	206
12.7.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	207
12.7.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	207
12.8. Skale.....	208
12.8.1. Skale oceny jakości badań	208
12.8.2. Skale oceny jakości życia	210
12.8.3. Skala Depresji Becka	210
13. Piśmiennictwo	217
Spis tabel.....	224
Spis Wykresów	229

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDAKTOWANE]	Specjalista ds. klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opracowanie strategii wyszukiwania ▪ Przeszukiwanie baz danych ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Metodyka ▪ Analiza wyników ▪ Streszczenie i wnioski ▪ Dyskusja i ograniczenia
[REDAKTOWANE]	Analityk	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opracowanie strategii wyszukiwania ▪ Przeszukiwanie baz danych ▪ Selekcja badań do analizy ▪ Metodyka ▪ Analiza wyników ▪ Poszerzona analiza skuteczności praktycznej ▪ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa
[REDAKTOWANE]	Konsultant	Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	Ekspert	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperci kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko	Udział
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne

Data zakończenia analizy: kwiecień 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Bayer Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	Roczny wskaźnik rzutów
BDI	Skala depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Index</i>)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BSC/PL	Naturalny przebieg choroby/ placebo (ang. <i>Best supportive care/ placebo</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Pierwszy izolowany zespół objawów (ang. <i>clinically isolated syndrome</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Score</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GRADE	Skala oceny siły dowodów (ang. <i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD-10 G 35	Program lekowy: "Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej"
INFB-1a	Interferon beta-1a
INFB-1b	Interferon beta-1b
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
MADRS	Skala MADRS (ang. <i>The Montgomery Asberg Depression Rating Scale</i>)
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MedDRA	Klasyfikacja układów i narządów
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)
MSQLI	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory</i>
MTX	mitoksantron

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
OR	Iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	Placebo
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i>)
PRMS	postać postępująco-nawracającą (ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	Współczynnik ryzyka (<i>risk ratio</i>)
RRMS	Nawracająco-zwalniająca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>)
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
SIP	<i>Sickness Impact Profile</i>
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i>)
TLV	Objętości zmian demielinizacyjnych
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	<i>Weighted mean difference</i>
vs	versus

I. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej rekombinowanego interferonu beta-1b (Betaferon®), podawanego podskórnie co drugi dzień w dawce 250 µg w 1 ml przygotowanego roztworu, w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby (BSC/PL) w leczeniu pacjentów dorosłych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. Analiza efektywności klinicznej została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie i stanowiącą załącznik do niniejszego przeglądu.

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Betaferon®, lek ten miałby być finansowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD 10 G 35)”.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Bayer Sp. z o.o.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Cochrane Collaboration* (ang. *Cochrane Reviewer's Handbook*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Betaferon®, przeglądu wskaźników epidemiologicznych oraz najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, a także rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu leczniczego. Przedstawiono również rozważania dotyczące interwencji opcjonalnych wraz z informacjami dotyczącymi ich finansowania. Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie neurologii w Polsce, formę podania leku, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, refundację leku ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, dokonano wyboru komparatora oraz sformułowano kryteria włączenia badań klinicznych do analizy efektywności klinicznej.

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny pierwotnych badań z randomizacją bezpośrednio porównujących stosowanie interferonu beta-1b z komparatorem – placebo w populacji pacjentów dorosłych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do 23 stycznia 2015 roku. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych. Na stronie clinicaltrials.gov przeszukano również rejestr w celu odnalezienia nieopublikowanych badań klinicznych.

W poszerzonej analizie skuteczności praktycznej uwzględniono dane dotyczące długiego okresu obserwacji (7, 8 i 10 lat) poprzez włączenie badań klinicznych niespełniających kryteriów włączenia w ramach analizy głównej (badania typu extension, badania obserwacyjne).

W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa dokonano identyfikacji możliwych działań/ zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego, bazy EMA, URPL, FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków) oraz literatury (badania obserwacyjne i nierandomizowane niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej).

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2007*.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono badania z randomizacją porównujące interferon beta-1b (INFB-1b) z placebo (PL) w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS). W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 opublikowane (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004), randomizowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A) i podwójnym zaślepieniem, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania interferonu beta-1b podawanego w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień (w dawce 8 milionów IU INFB-1b) z placebo podawanym w tej samej postaci w okresie obserwacji do 3 lat, w populacji dorosłych pacjentów z SPMS.

Pomimo, iż badania zaprojektowane były na nieco szerszą w stosunku do analizowanej populację możliwe było wyekstrahowanie danych dla populacji docelowej (pacjentów dorosłych z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami: co najmniej 1 rzut choroby oraz EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem) w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego. Z uwagi na brak dostępu do innych danych odnoszących się do wyselekcjonowanej populacji docelowej, celem przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b postanowiono przedstawić również wyniki dla poszerzonej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) oraz dostępne dane dla pacjentów z SPMS z rzutami. Warto dodać, iż ok. 70% pacjentów w badaniu EU-SPMS 1998 oraz blisko 50% pacjentów w badaniu NA-SPMS 2004 stanowiło populację zbliżoną do wnioskowanej (pacjenci z SPMS z rzutami).

Autorzy niniejszego przeglądu systematycznego postanowili dodatkowo przedstawić wyniki dla tzw. opcji „dodatkowych” (MTX i INFB-1a) w celu możliwości odniesienia się do aktywnej interwencji (w miarę możliwości poprzez analizę pośrednią lub tabelaryczne zestawienie wyników) z racji, że jedynym komparatorem dla ocenianego leku (interferon beta-1b) było placebo.

W wyniku systematycznego wyszukiwania dla mitoksantronu odnaleziono 1 opublikowane (MIMS 2002), randomizowane badanie kliniczne z grupą równoległą (podtyp II A) i podwójnym zaślepieniem, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania mitoksantronu podawanego co 3 miesiące w postaci powolnych infuzji w dawce 12 mg/m² z PL w populacji dorosłych pacjentów z pogarszającą się postacią nawracająco-zwalniającą lub wtórnie-postępującą stwardnienia rozsianego. Natomiast w wyniku systematycznego wyszukiwania dla interferonu beta-1a (Rebif) odnaleziono 1 opublikowane (SPECTRIMS 2001) randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) z podwójnym zaślepieniem, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania interferonu beta-1a (Rebif) podawanego w postaci iniekcji podskórnych trzy razy w tygodniu (w dawce 44 µg) z PL w populacji dorosłych z SPMS.

Na podstawie odnalezionych prób (przedstawionych powyżej), analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- Analizy porównawczej efektywności klinicznej interferonu beta-1b z naturalnym przebiegiem choroby (placebo) u pacjentów z SPMS:
 - badanie EU-SPMS 1998 – okres obserwacji do 3 lat;
 - badanie NA-SPMS 2004 (metaanaliza) – okres obserwacji do 3 lat

Z uwagi na brak heterogeniczności metodologicznej oraz niewielkie rozbieżności kliniczne (odnośnie zaawansowania choroby w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badań) postanowiono podjąć próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników włączonych prób klinicznych dla zbieżnych punktów końcowych w zbieżnym okresie obserwacji (do 3 lat).

Dodatkowo przeprowadzone analizy dla opcji „dodatkowych” zostaną przedstawione w załączniku niniejszego przeglądu i podsumowane w podsumowaniu:

- dla porównania mitoksantron vs naturalny przebieg choroby (placebo):
 - badanie MIMS 2004 (okres obserwacji: 2 lata (skuteczność) i do 3 lat (bezpieczeństwo)),

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

oraz

- dla porównania interferon beta-1a (Rebif) vs naturalny przebieg choroby (placebo):
 - badanie SPECTRIMS 2001 (okres obserwacji do 3 lat.)

Analiza efektywności klinicznej interferonu beta-1b w porównaniu z placebo: populacja dorosłych z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (co najmniej 1 rzut i EDSS >1)

Włączone do analizy badania (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) cechowały się wysoką wiarygodnością wewnętrzną (5 pkt. w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia) oraz dużą liczebnością próby. Łącznie analizą dotyczącą pacjentów z SPMS z rzutami i EDSS >1 objęto 346 pacjentów, z czego 178 pts przypisano do grupy poddanej terapii interferonem beta-1b, a 168 pts do grupy placebo. Długość okresu leczenia (2 - 3 lata) oraz liczebność badanej populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Zarówno eksperyment EU-SPMS 1998 (zaplanowany na 36 miesięcy leczenia + 3 miesiące okresu obserwacji), jak i badanie NA-SPMS 2004 (3 letnie) przerwano wcześniej (analiza *interim*) z uwagi na wykazaną skuteczność w badaniu europejskim oraz w oparciu o wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego wskazujące, że dalsza kontynuacja badania nie wpłynie na ich zmianę w badaniu amerykańskim (około 85% danych w każdym badaniu uwzględniono w analizie).

W badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 testowano hipotezę *superiority* umożliwiającą wykazanie wyższości INFB-1b nad placebo w zakresie oceny progresji niepełnosprawności: odsetka pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności w 3 roku próby.

W dwóch badaniach (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) dla analizowanej populacji docelowej można było wyodrębnić wyniki jedynie dla pierwszorzędnego punktu końcowego z zakresu oceny skuteczności: czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności. Dane dotyczące wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniach są przedstawione dla punktu odcięcia (*cut off*) i dotyczą okresu 893 dni dla grupy INFB-1b i 549 dni dla grupy PL (40% kwantyl) w badaniu EU-SPMS 1998 oraz okresu 981 dni dla grupy INFB-1b i 750 dni dla grupy PL (30% kwantyl) w badaniu NA-SPMS 2004. Analizę w próbach przeprowadzono przy użyciu funkcji przeżycia estymowanej krzywą Kapłana-Meiera.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie interferonem beta-1b w populacji dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (co najmniej 1 rzut i EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem do próby) jest terapią o lepszej skuteczności (w zakresie czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności) względem placebo. Ryzyko względne wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w analizowanej populacji pacjentów z rzutami oraz zmianą EDSS >1 wynosi HR = 0,53 (95% CI: 0,37; 0,78), co oznacza, że ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 47% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora. Wynik ten jest znamieny statystycznie i klinicznie na korzyść analizowanej interwencji.

Analiza efektywności klinicznej interferonu beta-1b w porównaniu z placebo: populacja dorosłych z SPMS

Łącznie analizą dotyczącą pacjentów z SPMS objęto 1343 pacjentów, z czego 677 pts przypisano do grupy poddanej terapii interferonem beta-1b, a 666 pts do grupy placebo. Długość okresu leczenia (2 - 3 lata) oraz liczebność badanej populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Zarówno eksperyment EU-SPMS 1998 (zaplanowany na 36 miesięcy leczenia + 3 miesiące okresu obserwacji), jak i badanie NA-SPMS 2004 (3 letnie) przerwano wcześniej (analiza *interim*) z uwagi na wykazaną skuteczność w badaniu europejskim oraz w oparciu o wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego wskazujące, że dalsza kontynuacja badania nie wpłynie na ich zmianę w badaniu amerykańskim (około 85% danych w każdym badaniu uwzględniono w analizie).

W badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 testowano hipotezę *superiority* umożliwiającą wykazanie wyższości INFB-1b nad placebo w zakresie oceny progresji niepełnosprawności: odsetka pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności w 3 roku próby.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

W badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 wyodrębniono wyniki dla szerszej ujętej populacji pacjentów z SPMS (populacja ITT) dla punktów końcowych skuteczności dotyczących progresji niepełnosprawności, aktywności rzutowej, zmian w obrazach MRI, odpowiedzi na leczenie różnie definiowanej oraz jakości życia, a także dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa terapii (przerwania leczenia, przerwania badania, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane oraz parametry życiowe i laboratoryjne, a także ocenę stanu psychicznego pacjenta). Dodatkowo, udało się wyekstrahować dane i przedstawić wyniki dla populacji pacjentów z SPMS z rzutami (2 lata przed włączeniem do badania; 70% pacjentów badania EU-SPMS 1998) zbliżonej nieco do analizowanej populacji docelowej, dla następujących punktów końcowych: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności oraz potwierdzona progresja niepełnosprawności.

W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego: czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności przeprowadzona metaanaliza wyników obu włączonych badań pozwoliła uzyskać wynik istotny statystycznie ($p=0,0052$) na korzyść INFB-1b: HR=0,79 (95% CI: 0,66; 0,93). A zatem względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 21% w porównaniu do tego ryzyka względnego w grupie pacjentów leczonych placebo dla populacji ITT. Wynik ten jest zgodny z wynikiem przedstawionym przez autorów publikacji Kappos 2004 i wykazuje znamienność kliniczną. W niniejszej analizie przytoczono również wynik dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami, który również wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,88)). A zatem w populacji pacjentów z SPMS z rzutami względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie leczonej interferonem beta-1b zmniejszyło się o 30% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora, co stanowi wynik znamienny klinicznie.

Dla populacji ITT szansa wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie ocenianej interwencji stanowi 75% analogicznej szansy w grupie kontrolnej (wynik metaanalizy łącznej liczby pacjentów: OR = 0,75 (95% CI: 0,60; 0,93) wykazuje znamienność statystyczną na korzyść INFB-1b ($p=0,0099$)). Oszacowana wartość NNT [15 (95% CI: 9; 61)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy. Ten sam punkt końcowy oceniany w populacji pacjentów z SPMS z rzutami, także wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (OR = 0,63 (95% CI: 0,44; 0,89)). A zatem szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności (potwierdzonej 3 miesiące później) w grupie INFB-1b stanowi 63% analogicznej szansy w grupie PL. Obliczony parametr RR wynosi 0,77 (95% CI: 0,63; 0,94), a więc ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie ocenianej interwencji stanowi 77% tego ryzyka w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 36) i oznacza, że należy leczyć dodatkowo 9 pacjentów INFB-1b, zamiast PL, aby uniknąć jednego dodatkowego wystąpienia potwierdzonej progresji choroby. Wynik ten wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obliczonej różnicy.

Autorzy na podstawie oszacowań tablic przeżycia stwierdzają, iż oceniany czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS ≥ 7) był znacząco opóźniony (do 9 miesięcy w grupie INFB-1b vs PL). Obliczony iloraz szans wystąpienia EDSS ≥ 7 wynosi 0,61 (95% CI: 0,43; 0,89) wskazując na istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji w porównaniu z PL. Obliczony parametr RR wynosi 0,68 (95% CI: 0,51; 0,91), co oznacza zmniejszenie ryzyka wystąpienia omawianego punktu końcowego o 32% w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy placebo. Oszacowany parametr NNT [13 (95% CI: 8; 50)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną otrzymanej różnicy.

Kolejnym punktem końcowym ocenianym w ramach progresji choroby była średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS w okresie obserwacji do 3 lat. Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian liczby punktów w skali EDSS wynosi -0,13 (95% CI: -0,24; -0,01) i jest znamienna statystycznie na korzyść INFB-1b ($p=0,0268$).

W ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu aktywności rzutowej uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść grupy leczonej interferonem beta-1b w porównaniu do grupy placebo. Autorzy badań podają, iż średni roczny wskaźnik rzutów (ARR) w grupie interferonu beta-1b został ogółem zmniejszony o ok. 30% (EU-SPMS 1998) i o 43% (NA-SPMS 2004) względem placebo. Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych dla ARR ogółem w okresie 3 lat wynosi -0,15 (95% CI: -0,22; -0,09) i jest znamienna klinicznie i statystycznie na korzyść INFB-1b ($p<0,0001$). Wynik ten został potwierdzony

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

w analizie tego punktu końcowego dla 1, 2 i 3 roku (*EU-SPMS 1998*), z istotnością statystyczną otrzymaną w pierwszych dwóch latach (odpowiednio $p = 0,0095$ i $p = 0,020$). Jak wiadomo ze wzrostem zaawansowania choroby oceniany parametr (ARR) maleje w obu grupach. W badaniu europejskim, zwrócono uwagę na to, iż ARR w obu grupach zmniejsza się z roku na rok podtrzymując efekt leczenia INFB-1b. Obliczona na podstawie danych badania *NA-SPMS 2004* różnica średnich końcowych rocznego wskaźnika ciężkich lub umiarkowanych rzutów wynosi $-0,09$ (95% CI: $-0,17; -0,01$) i wykazuje znamienność statystyczną ($p=0,022$) i kliniczną na korzyść analizowanej interwencji (INFB-1b). Czas do wystąpienia pierwszego rzutu był znacznie wydłużony w grupie analizowanej interwencji (mediana wynosiła 644 dni vs 403 dni dla porównania INFB-1b vs PL w badaniu *EU-SPMS 1998* oraz 1051 dni vs 487 dni w badaniu *NA-SPMS 2004*). W obu badaniach różnice pomiędzy grupami INFB-1b vs PL były znamienne statystycznie (p wynosiło od 0,003 do 0,01). Szansa niewystąpienia rzutu w grupie INFB-1b jest 1,46 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Obliczony parametr RB wynosi 1,18 (95% CI: 1,07; 1,30) i oznacza to, że korzyść niewystąpienia rzutu w grupie INFB-1b jest 1,18 razy wyższa od analogicznej korzyści w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNT wynosi 12 (95% CI: 8; 28), co oznacza, iż należy leczyć dodatkowo 12 pacjentów INFB-1b zamiast PL, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek niewystąpienia rzutu w okresie do 3 lat. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy. W grupie analizowanej interwencji odnotowano istotnie mniejszą częstość wystąpienia ciężkich lub umiarkowanych rzutów w porównaniu do grupy PL (43,6% vs 53,1% w badaniu europejskim oraz 21% vs 30% w badaniu amerykańskim) w okresie obserwacji do 3 lat (OR = 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83), $p=0,0004$). Więc szansa wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w grupie INFB-1b stanowi 66% analogicznej szansy w grupie PL. Obliczony parametr RR = 0,78 (95% CI: 0,68; 0,90) oznacza, że ryzyko wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w grupie INFB-1b stanowi 78% analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej. Parametr NNT = 11 (95% CI: 8; 25) oznacza, iż należy leczyć dodatkowo 11 pacjentów INFB-1b zamiast PL, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w okresie do 3 lat (istotność kliniczna obserwowanej różnicy).

Autorzy badania *EU-SPMS 1998* odnotowali znaczące zmniejszenie się średniej objętości zmian w obrazie T2 zależnym MRI (wykonywanym rocznie) w grupie interferonu beta-1b ($p<0,0001$). W grupie PL zaobserwowano 8% zwiększenie się średniej objętości tych zmian, a w grupie INFB-1b 5% zmniejszenie się średniej objętości zmian T2 MRI w analizowanym okresie obserwacji (*interim analysis*). Ponadto w każdym roku obserwowano istotną statystycznie redukcję średnich zmian TLV względem wartości wyjściowych w grupie INFB-1b, natomiast zwiększenie tych zmian w grupie PL. Różnica średnich bezwzględnych zmian TLV względem *baseline* dla ostatniej wizyty wynosi $-4,89$ (95% CI: $-6,09; -3,69$), a różnica procentowych zmian dla tego punktu końcowego wynosi $-17,51$ (95% CI: $-21,71; -13,31$) i jest znamienna statystycznie na korzyść INFB-1b ($p<0,0001$). W badaniu *NA-SPMS 2004* obserwowano istotnie większe zwiększenie powierzchni zmian w grupie placebo w porównaniu do grupy INFB-1b. Różnica średnich bezwzględnych zmian powierzchni zmian T2 MRI względem wartości wyjściowych wynosi 5,3, natomiast różnica średnich procentowych zmian wynosi 10,3 i jest znamienna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji ($p<0,001$). Istotnie większa liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 zależnym MRI była obserwowana w grupie PL w porównaniu do grupy leczonej interferonem beta-1b. Otrzymana różnica średnich dla kumulacyjnych liczb nowych lub powiększających się zmian liczonych od wartości wyjściowej w próbie *EU-SPMS 1998* wynosi $-5,05$ (95% CI: $-6,48; -3,62$) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (INFB-1b) ($p<0,0001$). Szansa niewystąpienia aktywnych zmian w obrazie MRI w grupie ocenianej interwencji jest 2,87 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie placebo. Korzyść względna braku aktywnych zmian w obrazie MRI wynosi 2,20 (95% CI: 1,67; 2,91) i wskazuje na silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym i znamienność statystyczną na korzyść INFB-1b. Korzyść dla tego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest więc 2,2 razy wyższa od tej korzyści w grupie PL. Oszacowany parametr NNT [6 (95% CI: 4; 8)] wskazuje na istotność kliniczną uzyskanej różnicy. W obu włączonych badaniach analizowano również nowe aktywne zmiany pojawiające się w obrazie MRI wzmocnionym kontrastem w mniejszych kohortach pacjentów, u których wykonywano badania MRI co miesiąc (125 pacjentów w badaniu *EU-SPMS 1998* oraz 163 pts w badaniu *NA-SPMS 2004*). Na podstawie danych z badania europejskiego możliwe było obliczenie różnicy średnich końcowych dla nowych aktywnych zmian dla dwóch ww. okresów obserwacji, która wyniosła $-6,67$ (95% CI: $-11,02; -2,32$) dla okresu od 1 do 6 miesięcy oraz $-5,53$ (95% CI: $-8,58; -2,48$) dla 19-24 miesięcy. Oba

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

wyniki wykazują znamiennej statystycznej na korzyść analizowanej interwencji, świadczące o istotnym zmniejszeniu się (o odpowiednio ok. 65% i ok. 78%) średniej kumulacyjnej liczby nowych zmian w obrazie MRI w grupie INFB-1b względem grupy komparatora. Dodatkowo autorzy EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 odnotowali dla okresu obserwacji 1-6 miesięcy istotne zmniejszenie się odpowiednio o średnio 67% i 83% liczby nowych zmian wzmacnianych gadolinem w obrazie MRI w grupie analizowanej interwencji. Wyniki te potwierdzają, iż analizowana interwencja wpływa na redukcję akumulacji nowych zapalnych ognisk u pacjentów z SPMS, a w konsekwencji może korzystnie oddziaływać na progresję utrzymującej się niepełnosprawności neurologicznej oraz aktywności rzutowej. Dane dla późniejszego okresu obserwacji (19-24 miesięcy) potwierdzają utrzymywanie się tego korzystnego efektu terapii interferonem beta-1b w czasie (88% redukcja nowych zmian w obrazie MRI w badaniu EU-SPMS 1998).

W analizie *post-hoc* do badania EU-SPMS 1998 (Kappos 2001), która oparta była na populacji ITT i zawierała wszystkie dane dla wszystkich pacjentów (ostateczne dane badania) oceniano także odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie uwzględniająca progresję niepełnosprawności oraz rzuty choroby. Istotność statystyczną uzyskano dla odpowiedzi na leczenie definiowanej, jako brak progresji niepełnosprawności (OR = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90)), definiowanej, jako brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat (OR = 1,38 (95% CI: 1,03; 1,85)) oraz definiowanej, jako brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów lub redukcja ARR (OR = 1,52 (95% CI: 1,08; 2,13)). Zatem szansa wystąpienia kolejno wymienionych wyżej punktów końcowych w grupie INFB-1b jest odpowiednio 1,41, 1,38 oraz 1,52 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Na podstawie obliczonych dla tych punktów kocowych parametrów RB można stwierdzić, że korzyść wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie INFB-1b jest odpowiednio 1,19, 1,18 i 1,36 razy wyższa od tej korzyści w grupie komparatora.

W obu włączonych badaniach analizowano jakość życia pacjentów z SPMS w okresie obserwacji do 3 lat przy użyciu kwestionariusza SIP (EU-SPMS 1998) w 6-cio miesięcznych odstępach czasowych, aż do ostatniej wizyty po 36 miesiącu oraz przy użyciu MSQLI (NA-SPMS 2004) co roku, aż do zakończenia badania. Obliczone na podstawie dostępnych danych różnice średnich zmian liczby punktów SIP nie wykazują znamiennej statystycznej wyników w analizowanym okresie obserwacji (3 lata). Autorzy badania na podstawie własnych obliczeń (analiza nieparametryczna kowariancji z poprawką na wiek, płeć, wykształcenie i dane wejściowe oraz stratyfikację dla kraju) wykazali, iż znamienne statystycznie różnice na korzyść INFB-1b vs PL otrzymano w ramach oceny jakości życia SIP dla sfery fizycznej dla 6 i 12 miesiąca, a także dla ostatniej wizyty oraz dla sfery psychospołecznej jedynie dla 18 miesiąca ($p < 0,05$). Otrzymana różnica średnich zmian liczby punktów MSQLI względem wartości wyjściowych wynosi 0,25 (95% CI: -0,61; 1,11) i nie wykazuje istotności statystycznej w 3 letnim okresie obserwacji.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii interferonem beta-1b istotny wynik na korzyść analizowanej interwencji ($p = 0,0006$) względem placebo uzyskano jedynie dla przerwania leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby (OR = 0,49 (95% CI: 0,33; 0,74)). Oszacowana wartość NNT [20 (95% CI: 13; 46)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Oceniana interwencja (INFB-1b) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem PL w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwania leczenia ogółem, przerwania badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby), zgony, depresja oceniana skalach BDI i MADRS, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych (ból, kurcze nóg, bezsenność, ból brzucha), a także w nieprawidłowym poziomie parametrów laboratoryjnych (poziom transaminaz glutaminowo-szczawianowych i glutaminowo-pirogronowych 3 stopnia toksyczności).

W ocenie autorów badania żaden z występujących zgonów, ani żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie były związane z zastosowaną terapią interferonem beta-1b.

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs dla porównania INFB-1b vs PL wynosi 2,95 (95% CI: 1,88; 4,65) i jest istotny statystycznie ($p < 0,0001$) na korzyść placebo. Parametr NNH wynosi 15 (95% CI: 11; 25), co oznacza, iż lecząc 15 pacjentów INFB-1b zamiast PL

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

w okresie do 3 lat można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu AEs.

Najczęściej występującymi w grupie leczonej interferonem beta-1b AEs były objawy grypopodobne (43 - 59%), ból (59%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (44 - 52%), stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia (50%), bóle błony (55%), gorączka (39%), hipertonia (38%), bóle mięśni (23 - 29%) i bezsenność (26%). Natomiast w grupie PL często występowały: ból (59%), bóle głowy (46%), objawy grypopodobne (33 - 37%), hipertonia (27%), bezsenność (25%).

W ocenie poszczególnych zdarzeń niepożądanych wyniki istotne statystycznie na korzyść komparatora (placebo) w porównaniu do INFB-1b w 3 letnim okresie obserwacji świadczące o wystąpieniu silnego lub bardzo silnego(*) związku między interwencją a punktem końcowym wykazano dla wystąpienia objawów grypopodobnych, dreszczy, gorączki, gorączki i dreszczy(*), stanów w miejscu wstrzyknięcia (reakcji, stanu zapalnego(*), martwicy(*) i bólu), leukopenii, powiększenia węzłów chłonnych, nadciśnienia tętniczego, wysypki oraz podniesionego poziomu limfocytów 3 i 4 stopnia toksyczności. Ponadto istotnie częściej w grupie INFB-1b w porównaniu do PL występowały: ból w klatce piersiowej, ból mięśni, hipertonia i ból głowy. Jednak należy mieć na uwadze, iż analizowane porównanie nie stanowi porównania z aktywną interwencją (oddaje więc rzeczywisty obraz bezpieczeństwa interferonu beta-1b, gdyż placebo nie generuje dodatkowych AEs związanych z leczeniem).

Wszystkie nieprawidłowości enzymów wątrobowych spontanicznie wracały do normy lub były regulowane poprzez redukcje dawki INFB-1b lub zastosowanie przerwanej terapii. Klinicznie istotne nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych były odnotowywane rzadko i były jasno związane z leczeniem interferonem beta-1b jedynie w przypadku limfopenii (zmniejszenia liczby limfocytów we krwi).

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie interferonem beta-1b w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami jest terapią o lepszej skuteczności względem placebo. Natomiast otrzymane wyniki w populacji dorosłych pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) także wskazują na lepszą skuteczność terapii interferonem beta-1b oraz potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa zgodny z informacjami przedstawionymi w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa i potwierdzający, iż leczenie interferonem beta-1b mimo występujących AEs jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

Poszerzona analiza skuteczności praktycznej

Dane z zakresu skuteczności na podstawie abstraktów konferencyjnych *Kuhle 2004* i *Kuhle 2006* do nieopublikowanych badań *extension EU-SPMS* dotyczyły okresów obserwacji 8 lat i 10 lat. Średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS na końcu 8-letniego badania *extension EU-SPMS* względem wartości wyjściowych była znacząco mniejsza u pacjentów leczonych INFB-1b w porównaniu do pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy PL (0,42 vs 0,81; p=0,05). Różnica ta utrzymywała się do 96 miesiąca (0,8 vs 1,29; p=0,04), w którym 58% pts było wciąż leczonych, z czego 74% interferonem beta-1b.

W badaniu 10-letnim wśród 239 pacjentów, z których 119 pts było pierwotnie leczonych INFB-1b, a 120 pts podawano PL w fazie *double-blind*, średnia zmiana EDSS z wartości wyjściowych do 120 miesiąca wyniosła 1,87 ± 1,78 w grupie pierwotnie zrandomizowanej do INFB-1b oraz 2,21 ± 1,53 w grupie pierwotnie przypisanej do placebo. Po 10 latach, 123 pts (51,5%) było wciąż leczonych, z czego 85/123 (69,1%) interferonem beta-1b.

Podsumowując badania w długim okresie obserwacji, choć dane dotyczą jedynie części pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grup terapeutycznych w fazie *double-blind*, otrzymane wyniki świadczą o istotnym korzystnym wpływie analizowanej interwencji na progresję niepełnosprawności u pacjentów, którzy od początku stosowali terapię interferonem beta-1b w odniesieniu do pacjentów, którzy początkowo byli w grupie PL i rozpoczęli terapię INFB-1b po 3 latach badania *EU-SPMS*.

Wyniki badania obserwacyjnego *Rio 2007* przeprowadzonego w okresie obserwacji do 7 lat potwierdzają skuteczność interferonu beta-1b w hamowaniu progresji SPMS oraz dodatkowo wskazują na zależność pomiędzy skutecznością leku a aktywnością rzutową pacjentów. Na podstawie tego badania u pacjentów

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

z większą aktywnością rzutową IFNB-1b w mniejszym stopniu przeciwdziałała progresji choroby (84% pacjentów wykazało potwierdzoną progresję MS), w porównaniu z subpopulacją pacjentów z ≤ 1 rzutem w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania (45% pacjentów z potwierdzoną progresją MS), co potwierdza wartość HR = 1,97 (95% CI: 1,27; 3,07) obliczona przez autorów badania (p=0,002).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że interferon beta-1b podawany w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień w dawce 250 µg w 1 ml przygotowanego roztworu jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym typu RR oraz SP.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Betaferon® do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: niedoczynność tarczycy, a także bóle stawów. Rzadziej, ale również często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), pojawiają się: niedokrwiłość, zmiany masy ciała (zwiększenie lub zmniejszenie), splątanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (takie jak: pokrzywka, świąd, łysienie) oraz krwotoki miesiączkowe. Pozostałe odnotowane zdarzenia niepożądane, tj.: inne zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, przebarwienia skórne, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zapalenie trzustki, skurcz oskrzeli, kardiomiopatia czy drgawki, występują rzadko, z odnotowaną częstotliwością: od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/100$. Dodatkowo w ChPL preparatu Betaferon®, zwrócono uwagę, iż w wyniku stosowania produktu leczniczego może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje tj.: skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka), wskutek których konieczne może okazać się przerwanie stosowania produktu Betaferon® i podjęcie odpowiedniego leczenia. Dodatkowo, w miejscu wstrzykiwania leku u pacjentów obserwowano martwicę, która w niektórych przypadkach wymagała interwencji chirurgicznej. Jednak podkreśla się, że działania niepożądane występujące w początkowej fazie leczenia interferonem beta-1b są przemijające. Najczęściej występujące AE można łatwo kontrolować i złagodzić nasilenie poprzez zastosowanie środków przeciwbólowych, czy też stopniowe zwiększanie dawki interferonu beta-1b. A częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć stosując automatyczny wstrzykiwacz.

Na przeszukiwanych stronach FDA oraz EMA zidentyfikowano dodatkowe, istotne dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Betaferon®, z kolei na stronie URPL nie odnaleziono żadnych nowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Informacje pochodzące ze strony EMA wskazują, że najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w przypadku stosowania produktu leczniczego Betaferon® są objawy grypopodobne (gorączka, dreszcze, bóle stawów, ogólne złe samopoczucie), pocenie się, bóle głowy, bóle mięśni oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku. Zdarzenia niepożądane są typowe dla początkowego okresu leczenia, jednak z czasem stopniowo mijają. Podobne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Betaferon® odnaleziono na stronie FDA - według odnalezionych danych najczęściej występującymi podczas terapii rozpatrywaną interwencją reakcjami niepożądanymi (występującymi z częstotliwością o co najmniej 5% większą w przypadku stosowania interwencji w porównaniu z placebo) są reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku, limfopenia, objawy grypopodobne, bóle mięśni, leukopenia, neutropenia, zwiększony poziom enzymów wątrobowych, bóle głowy, ogólne nasilenie objawów bólowych, wysypka, bezsenność, bóle brzucha i osłabienie. Dodatkowo FDA wskazuje, że dostosowywanie dawki leku (titracja) oraz stosowanie leków przeciwbólowych podczas rozpoczęcia leczenia interferonem beta-1b może pomóc w zmniejszeniu wystąpienia objawów grypopodobnych.

Na podstawie przeanalizowanych przez autorów analizy klinicznej przeglądów systematycznych uzyskano informacje, że ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego, jakim jest reakcja w miejscu podania leku, w grupie pacjentów stosujących interferon beta-1b jest prawie 4 razy większe niż w przypadku grupy PL.

Na podstawie włączonych do analizy badań obserwacyjnych i nierandomizowanych autorzy odnotowali następujące najczęstsze zdarzenia niepożądane obserwowane podczas stosowania rozpatrywanej interwencji:

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

objawy grypopodobne, zaburzenia czynności wątroby, bóle głowy i mięśni, sepsę. Należy podkreślić, iż częstość wyżej wymienionych AEs poza objawami grypopodobnymi jest stosunkowo niska.

Podsumowując, najczęściej występującym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym podczas stosowania produktu leczniczego Betaferon® okazały się objawy grypopodobne, które można łagodzić stosując leki przeciwbólowe, oraz reakcje w miejscu podania leku, które można zredukować stosując automatyczny wstrzykiwacz. Ponadto, działania niepożądane pojawiające się w początkowej fazie terapii są zwykle przemijające. Tak więc przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że interferon beta-1b podawany co drugi dzień w dawce 250 µg jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym typu RR oraz SP.

Wnioski

Oceniana interwencja, interferon beta-1b (produkt Betaferon®) jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA i produkowana przez bakterię *Escherichia coli*, która otrzymała odpowiedni gen (DNA), umożliwiając jej wytwarzanie tej substancji. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Choć mechanizm działania w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony, wiadomo, że jego zdolność do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b.

Betaferon® jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego;
- pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby;
- pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą i najczęstszą chorobą ośrodkowego układu nerwowego, która znacznie zaburza życie chorego i pogarsza jego sprawność funkcjonalną we wszystkich aspektach życia codziennego. We wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SPMS), występuje stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego początkowo przebiegające z rzutami, ale niezależne od nich, a następnie bez wyraźnie zaznaczonych rzutów. Chorzy z SPMS nie mają przed sobą perspektyw poprawy ich stanu klinicznego z uwagi na brak terapii, która umożliwiłaby na wyleczenie choroby lub zatrzymanie jej postępu. Czynniki te powodują, iż jakość życia chorego na SPMS zwłaszcza w takich sferach jak fizyczna, psychospołeczna i emocjonalna ulega ciąglemu pogorszeniu w miarę wzrastającej niepełnosprawności. W leczeniu stwardnienia rozsianego wciąż brak jest opcji terapeutycznych, które zatrzymałyby progresywny bieg choroby lub wykazywałyby działanie naprawcze.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie interferonem beta-1b w populacji dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (co najmniej 1 rzut i EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem do próby) jest terapią o lepszej skuteczności (w zakresie czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności) względem placebo. Otrzymane ryzyko względne wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w populacji docelowej wynosi HR = 0,53 (95% CI: 0,37; 0,78), co oznacza, że ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 47% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora. Wynik ten jest znamieny statystycznie i klinicznie na korzyść analizowanej interwencji. Podobnie dla nieco szerszej, ale zbliżonej do docelowej, populacji pacjentów z SPMS z rzutami (ok. 70% pts z *EU-SPMS 1998*), a także dla całej analizowanej populacji ITT (dorośli z SPMS) otrzymano wynik istotny statystycznie i klinicznie na korzyść INFB-1b (odpowiednio: HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,88) i HR = 0,79 (95% CI: 0,66; 0,93)) w porównaniu do PL. A zatem w populacji pacjentów z SPMS z rzutami oraz w populacji SPMS względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

w grupie leczonej interferonem beta-1b zmniejszyło się o odpowiednio 30% i 21% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora.

Analiza statystyczna przeprowadzona w szerszej populacji pacjentów dorosłych z SPMS (populacja ITT) wykazała lepszy profil skuteczności INFB-1b względem placebo dla wszystkich pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności poza oceną jakości życia wg SIP i MSQLI, dla której wykazano porównywalną skuteczność dla obu grup w okresie obserwacji do 3 lat (choć na podstawie własnych obliczeń autorów badania EU-SPMS 1998 wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść INFB-1b vs PL w ramach oceny jakości życia SIP dla sfery fizycznej dla 6 i 12 miesięcy, a także dla ostatniej wizyty oraz dla sfery psychospołecznej jedynie dla 18 miesięcy ($p < 0,05$)).

Interferon beta-1b okazał się skuteczniejszy od placebo w ocenie: rocznego wskaźnika rzutów (ARR) ogółem i ARR dla ciężkich lub umiarkowanych rzutów ($p < 0,0001$ i $p = 0,022$; istotność kliniczna wyników), niewystąpienia rzutu (istotność kliniczna wyniku), ciężkich lub umiarkowanych rzutów ($p = 0,0004$; istotność kliniczna wyniku), oraz w ocenie: potwierdzonej progresji niepełnosprawności ($p = 0,0099$), progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS ≥ 7) i czasu do wystąpienia tej progresji, dla których wykazano umiarkowaną istotność kliniczną różnicy INFB-1b vs PL, a także w ocenie liczby punktów w skali EDSS ($p = 0,0268$) i czasu do wystąpienia pierwszego rzutu (p od 0,003 do 0,01), a także zmian w obrazie MRI (zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazie T2 zależnym MRI ($p < 0,001$) oraz nowe lub powiększające się zmiany ($p < 0,0001$), brak zmian w obrazie MRI u pacjentów z rocznym skanem i nowe aktywne zmiany w obrazie MRI wzmacnianym kontrastem w mniejszych kohortach pacjentów z co miesięcznym skanem) oraz odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności, odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat i odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów lub redukcja ARR. Wyniki badań MRI potwierdzają, iż analizowana interwencja wpływa na redukcję akumulacji nowych zapalnych ognisk u pacjentów z SPMS, a w konsekwencji może korzystnie oddziaływać na progresję utrzymującej się niepełnosprawności neurologicznej oraz aktywności rzutowej.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii interferonem beta-1b istotny wynik na korzyść analizowanej interwencji ($p = 0,0006$) względem placebo uzyskano jedynie dla przerwania leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby (OR= 0,49 (95% CI: 0,33; 0,74).

Oceniana interwencja (INFB-1b) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem PL w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwania leczenia ogółem, przerwania badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby), zgony, depresja oceniana skalach BDI i MADRS, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych (ból, kurcze nóg, bezsenność, ból brzucha), a także w nieprawidłowym poziomie enzymów wątrobowych 3 stopnia toksyczności. Żaden z występujących zgonów, czy ciężkich zdarzeń niepożądanych nie były związane z zastosowaną terapią interferonem beta-1b.

Wyniki dla populacji ITT z zakresu bezpieczeństwa na korzyść placebo dla analizowanego porównania otrzymano dla: przerwania leczenia z powodu AEs ($p < 0,0001$) oraz w ocenie zdarzeń niepożądanych świadczące o wystąpieniu silnego lub bardzo silnego (*) związku między interwencją a punktem końcowym dla wystąpienia: objawów grypopodobnych, dreszczy, gorączki, gorączki i dreszczy(*), stanów w miejscu wstrzyknięcia (reakcji, stanu zapalnego(*), martwicy(*) i bólu), leukopenii, powiększenia węzłów chłonnych, nadciśnienia tętniczego, wysypki oraz podniesionego poziomu limfocytów 3 i 4 stopnia toksyczności w 3 letnim okresie obserwacji. Ponadto istotnie częściej w grupie INFB-1b w porównaniu do PL występowały: ból w klatce piersiowej, ból mięśni, hipertonia i ból głowy. Jednak należy mieć na uwadze, iż analizowane porównanie nie stanowi porównania z aktywną interwencją (oddaje więc rzeczywisty obraz bezpieczeństwa interferonu beta-1b, gdyż placebo nie generuje dodatkowych AEs związanych z leczeniem).

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie interferonem beta-1b w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami jest terapią o lepszej skuteczności względem placebo. Natomiast otrzymane wyniki w populacji dorosłych pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) także wskazują na lepszą skuteczność terapii interferonem beta-1b oraz

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa zgodny z informacjami przedstawionymi w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa i potwierdzający, iż leczenie interferonem beta-1b mimo występujących AEs jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

Poszerzona analiza skuteczności praktycznej wykazała, że w długim okresie obserwacji odnotowuje się korzystny wpływ analizowanej interwencji na progresję niepełnosprawności u pacjentów, którzy od początku stosowali terapię interferonem beta-1b w odniesieniu do pacjentów, którzy początkowo byli w grupie PL i rozpoczęli terapię INFB-1b po 3 latach badania EU-SPMS. Wyniki badania obserwacyjnego Rio 2007 przeprowadzonego w okresie obserwacji do 7 lat potwierdzają skuteczność interferonu beta-1b w hamowaniu progresji SPMS oraz dodatkowo wskazują na zależność pomiędzy skutecznością leku a aktywnością rzutową pacjentów.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa potwierdziła, że najczęściej występującym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym podczas stosowania produktu leczniczego Betaferon® okazały się objawy grypopodobne, które można łagodzić stosując leki przeciwbólowe, oraz reakcje w miejscu podania leku, które można zredukować stosując automatyczny wstrzykiwacz. Ponadto, działania niepożądane pojawiające się w początkowej fazie terapii są zwykle przemijające. W świetle tej analizy, interferon beta-1b podawany co drugi dzień w dawce 250 µg jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsiałym typu RR oraz SP.

Interferon beta-1b jest opcją terapeutyczną, która wykazała skuteczność w leczeniu pacjentów z SPMS, jednakże opcja ta aktualnie nie jest finansowana ze środków publicznych w tej grupie pacjentów. W ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” interwencja ta figuruje, ale jedynie dla pacjentów z RRMS (mniej zaawansowana postać choroby). Pacjenci z SPMS są zwykle pozostawiani bez leczenia lub poddani leczeniu objawowemu,

██████████. Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Betaferon® w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)” umożliwiłaby wprowadzenie interferonu beta-1b do ścieżki terapeutycznej pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. Wprowadzenie programu lekowego dla pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami umożliwiłoby tym samym dostęp do jedynej aktywnej, skutecznej terapii o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, co niewątpliwie wpłynęłoby na jakość życia tych chorych. Jak wiadomo, jakość życia pacjentów z SPMS ulega trwałemu pogorszeniu, a opóźnienie tego pogorszenia dzięki terapii interferonem beta-1b miałyby ogromne znaczenie z punktu widzenia pacjenta.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla interferonu beta-1b (Betaferon®) w leczeniu dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego. W ocenie pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, w celu ich uzupełnienia, rozszerzono kryterium PICOS w zakresie populacji o pacjentów z SPMS z rzutami lub bez. Ale warto dodać, iż aż 70% populacji w badaniu europejskim dotyczyła pacjentów z rzutami. A więc, choć populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym zawiera się w całkowitej populacji pacjentów włączonych do analizy, z uwagi na przedstawione dane dla pierwszorzędowego punktu końcowego można stwierdzić, iż wyniki odnoszą się w pełni do populacji docelowej, a z uwagi na procentowy udział pacjentów z SPMS z rzutami, można mówić o umiarkowanym stopniu przełożenia tych wyników na wyniki dla populacji docelowej objętej wnioskiem refundacyjnym. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania INFB-1b był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (naturalny przebieg choroby: BSC/PL). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji. Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

2. METODYKA

2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration*[4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [7].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

2.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej rekombinowanego interferonu beta-1b (Betaferon®) [8], podawanego podskórnie, co drugi dzień w dawce 250 µg w 1 ml przygotowanego roztworu, w porównaniu z placebo (naturalny przebieg choroby) podawanym w podobny sposób (podskórnie) w leczeniu pacjentów dorosłych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

W celu uzupełnienia analizy, w przypadku braku danych dla ściśle sprecyzowanej populacji docelowej pacjentów, kryteria rozszerzono do populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez).

Dodatkowo, w załączniku niniejszego przeglądu przedstawiono dane (wyniki) dla terapeutycznych opcji „dodatkowych” – mitoksantronu oraz interferonu beta-1a.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy **Bayer Sp. z o.o.**

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria włączenia
Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci (≥ 18 r. ż.) z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (co najmniej 1 rzut choroby i EDSS > 1 w okresie 2 lat przed włączeniem) ^A , u których choroba rozpoczęła się od postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS)	Pacjenci < 18 r.ż.; Pacjenci z RRMS, PPMS lub CIS;
Interwencja	Betaferon® (rekombinowany interferon beta-1b, 250 µg/ml) podawany podskórnie co drugi dzień w postaci iniekcji*	Inna niż w kryteriach włączenia dawka; np. 160 µg/m ²
Komparatory	Naturalny przebieg choroby (BSC)/Placebo*	Brak grupy kontrolnej; nieadekwatna grupa kontrolna
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • progresja niepełnosprawności: <ul style="list-style-type: none"> ○ czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS), ○ potwierdzona progresja niepełnosprawności, ○ czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS≥7); ○ progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego; ○ punkty w skali EDSS; • aktywność rzutowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ ARR - roczny wskaźnik rzutów, ○ czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ○ umiarkowane lub ciężkie rzuty, ○ nie wystąpienie rzutu; • zmiany w obrazie MRI: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmniejszenie/zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI, ○ nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI wzmocnianym gadolinem; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia(SIP, MSQLI); • bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ przerwanie badania, ○ przerwanie leczenia, ○ zgony, ○ ciężkie zdarzenia niepożądane, ○ zdarzenia niepożądane, ○ ocena stanu psychicznego pacjenta (w skalach BDI, MADRS), ○ parametry laboratoryjne i życiowe. 	Inne niż predefiniowane punkty końcowe, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT), analizy <i>post-hoc</i> ^{AA}	Badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opis przypadku, abstrakty konferencyjne
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane** • Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim 	Dostępne jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery), publikacje typu list/komentarz

SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; PPMS – pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; CIS – klinicznie izolowany zespół; EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go; MSFC – złożona skala oceny czynności/sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*); ARR – roczny wskaźnik rzutów; MRI – obrazowanie magnetycznym rezonansem;

*Celem ukazania pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa jako interwencję „dodatkowe” rozważano mitoksantron (12 mg/m², infuzję dożylną) i interferon beta-1a (Rebif w dawce 44 µg podskórnie) – analiza dodatkowa w załączniku;

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

^{3*}W przypadku braku istotnych dla analizowanej populacji docelowej danych we włączonych publikacjach, brano pod uwagę możliwość uzupełnienia wyników analizy na podstawie nieopublikowanych danych nadesłanych przez firmę zlecającą;

⁴W celu uzupełnienia analizy (przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa) ocenianej interwencji w razie braku danych dla populacji docelowej kryteria rozszerzono do populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez);

⁵W ramach uzupełnienia danych dotyczących włączonych badań RCT dla populacji docelowej;

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- Poszerzona analiza skuteczności praktycznej:
 - badania *extension EU-SPMS*;
 - badania obserwacyjne
- Dodatkowa analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - badania nierandomizowane i obserwacyjne (IV fazy) oceniające bezpieczeństwo analizowanej terapii;
 - badania wtórne (w tym także analizy zbiorcze) ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa (uznane w opinii autorów raportu za istotne);
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z firmą zlecającą analizę.

2.4. Metody identyfikacji badań

2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy Betaferon® (interferon beta-1b).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby (data ostatniego wyszukiwania: 26.02.2015):

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (Center for Reviews and Dissemination), złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i *Health Technology Assessment (HTA) Database*,
- serwisy internetowe:
 - NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

- SBU (ang. *Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- NCCHTA (ang. *The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
- CADTH (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- AHQR (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*);
- EMA (ang. *European Medicines Agency*);
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*).

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach CRD, Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku 12.1 „Opis kwerend”.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w okresie od 23.01.2015 do 26.02.2015. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (█), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (█).

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 6 przeglądów systematycznych. Wnioski płynące z 3 odszukanych przeglądów systematycznych zawierających informacje odnośnie wyselekcjonowanej populacji pacjentów z SPMS przedstawiono w rozdziale 3 (Opublikowane przeglądy systematyczne) oraz częściowo w rozdziale 6 (Dodatkowa ocena bezpieczeństwa).

2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

- Medline przez PubMed;
- Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);
 - SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);
 - NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);
 - CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);
 - INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiedzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej ()).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla analizowanej interwencji przeprowadzono 23.01.2015 r., a dla interwencji „dodatkowych” od 20.02.2015 do 26.02.2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Opis kwerend”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków () którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej () na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, poszukiwanych punktów końcowych oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [6].

2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji przeszukano rejestr badań klinicznych [Clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)(www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „betaferon”, „betaseron”, „beta-seron”, „beneseron”, „extavia”, „beta-IFN-1b”, „interferon beta 1b”, „interferon beta-1b”, „interferon beta 1b”.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

W wyniku przeszukiwania ww. rejestru badań klinicznych odnaleziono łącznie 140 rekordów: 25 otwartych i 115 zamkniętych badań. Spośród otwartych prób klinicznych, odnaleziono 17 badań na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*) oraz 8 badań o nieznanym statusie. Natomiast wśród badań zamkniętych wyróżniono: 91 badań bez przedstawionych wyników, z czego: 64 zakończonych prób klinicznych (*completed*), 14 aktywnych prób klinicznych z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 10 prób klinicznych przerwanych przedwcześnie (*terminated*), 3 próby przerwane przed rozpoczęciem procesu włączania pacjentów (*withdrawn*), oraz 24 badania z przedstawionymi wynikami, w skład których weszły jedynie zakończone próby kliniczne.

Poniżej w tabeli zestawiono informacje dotyczące nieopublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie betaferonu u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Tabela II. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie betaferonu u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (stan na 02.02.2015 r.)

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00370071	<i>Open Label Study to Evaluate Effect, Safety and Tolerability of Betaferon Standard Dose of 250µg in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis</i>	Pacjenci chińskiego pochodzenia ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym o typie nawracająco-zwalniającym lub wtórnie postępującym	interferon beta 1b	Badanie 3 fazy nierandomizowane, typu open-label, jednoramienne	Badanie zamknięte
NCT00313976	<i>Study to Compare Double-Dose Betaferon to the Approved Dose, for Patients With Early Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS)</i>	Pacjenci ze zdiagnozowanym SPMS, z przynajmniej jednym rzutem w ciągu ostatnich 3 lat	interferon beta 1b (w dwóch różnych dawkach)	Badanie 3 fazy randomizowane	Badanie wstrzymane
NCT01235455	<i>Portuguese Observational Survey to Assess Drug Adherence in Patients With Multiple Sclerosis After Conversion to Betaferon by Using Elements of the BetaPlus Program - Nurse Support, Auto-injectors (POR-BetaPlus)</i>	Pacjenci ze zdiagnozowanym RRMS lub SPMS	interferon beta 1b	Badanie obserwacyjne	Badanie zamknięte
NCT00439257	<i>Costs, Quality of Life and Functional Outcomes in Veterans Treated for Multiple Sclerosis With Beta-Interferon 1-B (Betaseron)</i>	Weterani ze zdiagnozowanym MS	interferon beta 1b	Badanie obserwacyjne	Badanie zamknięte
NCT00873340	<i>Physical Disability in Patients Treated With Betaferon</i>	Pacjenci ze zdiagnozowanym RRMS, SPMS, lub PPMS	interferon beta 1b	Badanie obserwacyjne	Badanie zamknięte

2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

- metoda oceny punktu końcowego;
- okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

2.6. Ocena jakości danych

2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [9].

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTMiT [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [7] i zamieszczono w podsumowaniu.

2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych.

2.7. Analiza ilościowa

2.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Obliczenia statystyczne wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2007, gdzie wszystkie formuły do obliczania parametrów statystycznych wprowadzono w sposób ścisły zgodnie z metodyką opracowaną przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* zawartą w [10, 4] (metaanalizy dla porównań bezpośrednich, heterogeniczność statystyczna).

Poprawność uzyskiwanych wyników potwierdza przeprowadzona weryfikacja porównawcza z wynikami otrzymywanymi w programach R version 2.15.2 oraz StatsDirect version 2.6.8.

2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. odds ratio). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB– *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– *number needed to harm*.

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą Der Simoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brana była wyłącznie metoda Peto. Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

2.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

2.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) planowano podać wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*) lub jako mediany dni do wystąpienia danego efektu. Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test logrank) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

2.8. Metaanaliza statystyczna

2.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [4]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodejmowaniu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

2.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [4] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [4, 11]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q , w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

2.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [4]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [4, 12].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

2.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

3. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (Cook 1997) [patrz Tabela 144. Kryteria Cook'a]:

- Sprecyzowane pytanie kliniczne;
- Pełna strategia wyszukiwania;
- Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych;
- *Critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań;
- Prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library (bazy –Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);
- NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence);
- CRD (ang. Center for Reviews and Dissemination);

AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality),

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dnia 22.02.2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „present”). Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

Wyszukiwanie wstępne doprowadziło do odnalezienia 6 przeglądów systematycznych, z których 3 przeglądy systematyczne zostały uwzględnione w niniejszym raporcie HTA. W przeglądach tych oceniano efektywność kliniczną rekombinowanego interferonu beta-1b w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

- *La Mantia 2012* [39] (*La Mantia 2013* [40]);
- *Nikfar 2010* [41];
- *Filippini 2013* [42].

Autorzy raportu dokonali pełnej weryfikacji referencji wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych. Należy podkreślić fakt, że analizując ww. przeglądy systematyczne ograniczono się jedynie do weryfikacji danych zgodnych z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w rozdziale 1.1. W związku z powyższym, w ramach niniejszego rozdziału nie omówiono wyników i wniosków z 3 pozostałych przeglądów: *Moses 2008* [43] oraz *Brandes 2009* [44], *Zintzaras 2012* [45].

Punkty końcowe pochodzące z ww. przeglądów systematycznych dotyczące bezpieczeństwa zostały opisane w rozdziale dotyczącym poszerzonej oceny bezpieczeństwa. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

wszystkich odnalezionych w wyniku wyszukiwania przeglądów systematycznych z badaniami spełniającymi kryteria PICO przyjęte przez autorów niniejszego raportu.

Tabela 2.

Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

Przeгляд systematyczny	Pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych		
	Badania pierwotne włączone do analizy głównej		Badania dotyczące INFB-1b włączone do analizowanego przeglądu, które zostały wyłączone z analizy głównej (wraz z powodem wykluczenia)
	EU-SPMS 1998	NA-SPMS 2004	
<i>La Mantia</i> 2012 [39, 40]	x	x	-
<i>Nikfar</i> 2010 [41]	x	x	IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993 – nieadekwatna populacja
<i>Filippini</i> 2013 [42]	x	x	-

x publikacja zawarta w danym przeglądzie systematycznym; puste pole – brak danej publikacji w przeglądzie systematycznym;

W **analizie głównej** niniejszego raportu uwzględniono pierwotne, opublikowane badania kliniczne (RCT) dotyczące bezpośredniego porównania interwencji wnioskowanej – interferonu beta-1b z naturalnym przebiegiem choroby, a zatem włączono takie opublikowane badania kliniczne jak (uwzględnione również w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych): *European Study Group 1998 (EU-SPMS 1998)* oraz *North American SG 2004 (NA-SPMS 2004)*. Ponadto, w ramach **poszerzonej oceny skuteczności praktycznej** interferonu beta-1b uwzględniono nieopublikowane badania *extension EU-SPMS* (abstrakty konferencyjne *Kuhle 2004* [27] i *Kuhle 2006* [28]) oraz badanie obserwacyjne *Rio 2007* [37], a w ramach **dotodatkowej oceny bezpieczeństwa** stosowania interferonu beta-1b uwzględniono następujące badania kliniczne: *Li 2014* [35] (NCT00370071 [36]), *Rio 2007* [37] i *La Mantia 2006* [38] oraz dane z zakresu bezpieczeństwa przedstawione w prezentowanych w niniejszym rozdziale przeglądach systematycznych.

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych oceniających efektywność kliniczną interferonu beta-1b (Betaferon®) we wnioskowanym wskazaniu.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>La Mantia 2012, 2013 [39, 40] Źródło finansowania: The Cochrane Collaboration Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Ocena efektywności interferonu beta-1a i beta-1b w porównaniu z placebo w leczeniu wtórnie postępującego stwardnienia rozsianego dotycząca redukcji pacjentów doświadczających progresji niepełnosprawności</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1995 – marzec 2009.</p>	<p>Populacja: pacjenci z SPMS; pacjenci ze zdiagnozowanym MS zgodnie z kryteriami Posera, Mc Donalda lub Polmana z wykluczeniem chorych na pierwotne progresywne MS;</p> <p>Interwencja: rekombinowane interferony beta z placebo</p> <p>Punkty końcowe: 1. proporcja pacjentów, u których wystąpiła progresja niepełnosprawności i zaburzenia funkcji poznawczych po 2 i 3 latach leczenia; progresja niepełnosprawności została zdefiniowana jako utrzymujący się przez 6 miesięcy wzrost oceny w skali EDSS ≥ 1 pkt (0,5 pkt gdy wyjściowa ocena w skali EDSS wynosiła $\geq 5,5$ pkt) odnotowany podczas okresu choroby bez występujących rzutów; utrzymująca się przez 3 miesiące niepełnosprawność, niezależnie od występowania rzutów, była również akceptowana; 2. bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT; • przeszukiwane bazy: The Cochrane MS Group Specialised Register; The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); MEDLINE; EMBASE; FDA; EMEA; abstract books of ECTRIMS, ACTRIMS, EFNS, ENS, AAN; ANA international meetings • słowa kluczowe: „secondary progressive multiple sclerosis”; „interferon beta-1b”; interferon beta-1b • kryteria wykluczenia: inne rodzaje publikacji niż badania RCT; język: brak ograniczeń. 	<p>Badania kliniczne, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego La Mantia 2012 dotyczyły porównania interferonów beta-1a i beta-1b (oceniaina interwencja) z placebo w leczeniu pacjentów z SPMS.</p> <p>Poniżej zostaną przedstawione wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianych interwencji względem wybranego placebo, czyli zastosowania INFB-1a i 1b względem placebo (Andersen 2004, Cohen 2002, North American SG 2004, SPECTRIMS 2001, The European SG 1998).</p> <p>Wyniki: W ramach przeglądu systematycznego La Mantia 2012 przeprowadzono ilościową agregację wyników (metaanaliza) z badań: (Andersen 2004, Cohen 2002, North American SG 2004, SPECTRIMS 2001, The European SG 1998).</p>
<p>Punkt końcowy</p>		<p>Wynik metaanalizy IFNs vs PL [RR (95% CI)]</p>	<p>Wartość p</p>
<p>Trwały wzrost (6 miesięcy) w skali EDSS po 3 latach</p>		<p>0,98 (0,82; 1,16)</p>	<p>0,79</p>
<p>Trwały wzrost (3 lub 6 miesięcy) w skali EDSS po 3 latach u pacjentów z wcześniejszymi rzutami</p>		<p>0,90 (0,75; 1,09)</p>	<p>0,28</p>
<p>Trwały wzrost (3 lub 6 miesięcy) w skali EDSS po 3 latach u pacjentów bez wcześniejszych rzutów</p>		<p>1,05 (0,83; 1,33)</p>	<p>0,70</p>
<p>Trwały wzrost (3 miesiące) w skali EDSS po 2 latach</p>		<p>0,94 (0,81; 1,08)</p>	<p>0,36</p>
<p>Trwały wzrost (3 miesiące) w skali EDSS po 3 latach</p>		<p>0,88 (0,80; 0,97)</p>	<p>0,011</p>
<p>Wnioski: Podczas przeprowadzonych analiz nie wykazano ogólnej korzyści klinicznej interferonów w stosunku do placebo w przypadku harmonowa rozwoju niepełnosprawności fizycznej u chorych z SPMS, jednakże istotny statystycznie wynik ($p=0,011$) otrzymano dla ryzyka wystąpienia trwałego wzrostu oceny w skali EDSS (utrzymującego się 3 miesiące), które po 3 latach wyniosło w grupie stosującej terapię interferonami 88% tego ryzyka w grupie kontrolnej.</p>			

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Nikfor 2010 [41] Zródła finansowania: brak</p> <p>Podtyp badania: IA</p>	<p>Cel: Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania interferonu beta-1a i beta-1b w leczeniu stwardnienia rozsianego i zbadanie różnic efektywności w zależności od typu stosowanego interferonu i postaci MS</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z meta analizą</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1966-2010</p>	<p>Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym SPMS</p> <p>Interwencja: IFNβ, placebo</p> <p>Punkty końcowe: liczba osób z co najmniej jednym rzutem choroby i średnia zmiana w skali EDSS</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT • przeszukiwane bazy: PubMed, Scopus; The Cochrane Central Register of Controlled Trials • słowa kluczowe: "multiple sclerosis", "MS", "IFN-beta" • kryteria wykluczenia: brak grupy placebo; brak wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa, badania opierające się wyłącznie o MRI <p>język: tylko angielski</p>	<p>Uwzględnione w ramach przeglądu systematycznego <i>Nikfor 2010</i> badania kliniczne dotyczyły zastosowania interferonów β w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowanym MS (w tabeli opisano dane dotyczące wyłącznie subpopulacji pacjentów z SPMS).</p> <p>Poniżej zostaną zaprezentowane wyniki i wnioski odnoszące się do efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem placebo, czyli zastosowania INFβ-1b względem placebo obu rodzajów IFN beta względem placebo u pacjentów z SPMS (Panitch et al. 2004, Andersen et al. 2004, European Study Group 1998).</p>
<p>Punkt końcowy</p>			<p>Wynik metaanalizy IFNβ vs PL [RR (95% CI)]</p>
<p>RR dla co najmniej jednego rzutu choroby – wynik dla obu typów IFNB</p>			<p>1,11 (0,79; 1,55)</p>
<p>RR dla co najmniej jednego rzutu choroby – wynik dla IFNB-1b</p>			<p>0,93 (0,75; 1,14)</p>
<p>Wnioski: Podczas przeprowadzonych analiz nie wykazano korzyści klinicznej interferonów w stosunku do placebo w przypadku zapobiegania rzutom choroby u osób z SPMS.</p>			

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Cel: Oszacowanie względnej skuteczności i akceptacji interferonu beta-1b (Betaferon®), interferonu beta-1a (Rebif i Avonex), octanu glatrameru, natalizumabu, mitoksantronu, metotreksatu, cyklofosfamid, azatiopryny, dożylnych immunoglobulin, i długoterminowych kortykosteroidów w porównaniu z placebo lub innym środkiem czynnym stosowanym u pacjentów z SM oraz utworzenie rankingu terapii w zależności od ich skuteczności i wywoływanych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z meta analizą sietkową.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: najaktualniejsze wyszukiwanie: lu ty 2012</p>	<p>Populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym MS; wyodrębnione wyniki dotyczą jedynie wskazanej populacji (SPMS). Interwencja: IFNs, octan glatrameru, natalizumab, mitoksantron, metotreksat, cyklofosfamid, azatiopryna, dożylnie immunoglobuliny, kortykosteroidy, placebo</p> <p>Punkty końcowe: odsetek osób, u których wystąpiły rzuty choroby w okresie 12, 24 lub 36 miesięcy po randomizacji lub na koniec badania; odsetek osób, u których nastąpiła progresja niepełnosprawności po 24 lub 36 miesiącach po randomizacji lub na koniec badania</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania RCT oraz badania typu open-label • przeszukiwane bazy: the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane MS Group Trials Register, and the Food and Drug Administration (FDA) reports • kryteria wykluczenia: badania z okresem follow-up krótszym niż 6 miesięcy, badania nierandomizowane oraz quasi-randomizowane <p>język: brak ograniczeń</p>	<p>Wnioski: Podczas przeprowadzonych analiz nie wykazano korzyści klinicznej interferonu beta-1b w stosunku do placebo w przypadku zapobiegania progresji choroby u osób z SPMS. Wyniki metaanalizy wskazują jednak, że szansa wystąpienia ≥ 1 rzutu po 36 miesiącach trwania terapii w grupie leczonej interferonem jest istotna statystycznie i wynosi 71% tej szansy w grupie PL.</p>	<p>Punkt końcowy Przybliżone ryzyko względne vs PL [%] Wynik metaanalizy IFNB-1b vs PL [OR (95% CI)]</p> <p>Progresja niepełnosprawności po 36 miesiącach 68 0.87 (0.57; 1.33)</p> <p>Wystąpienie ≥ 1 rzutów po 36 miesiącach trwania terapii 78 0.71 (0.56; 0.90)</p>
<p>Filippini 2013</p> <p>[42]</p> <p>Źródła finansowania: The Cochrane Collaboration</p> <p>Podtyp badania: IA</p>			

4. WYNIK WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO OPUBLIKOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwie randomizowane, opublikowane próby kliniczne (EU-SPMS 1998 [13, 14, 15, 16, 17], NA-SPMS 2004 [18, 19]), [20] z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo. Obie zidentyfikowane próby kliniczne: europejska i północno-amerykańska, dotyczą populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS – ang. *secondary progressive multiple sclerosis*), ale zawierają również dane dla subpopulacji pacjentów z SPMS (co najmniej 1 rzut i EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem), która stanowi populację wnioskowaną.

Na podstawie odnalezionych prób (przedstawionych powyżej), analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- Analizy porównawczej efektywności klinicznej interferonu beta-1b z naturalnym przebiegiem choroby (placebo) u pacjentów z SPMS:
 - badanie EU-SPMS 1998 – okres obserwacji do 3 lat;
 - badanie NA-SPMS 2004 (metaanaliza) – okres obserwacji do 3 lat

Z uwagi na brak heterogeniczności metodologicznej oraz niewielkie rozbieżności kliniczne (odnośnie zaawansowania choroby w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badań) postanowiono podjąć próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników włączonych prób klinicznych dla zbieżnych punktów końcowych w zbieżnym okresie obserwacji (do 3 lat).

Autorzy niniejszego przeglądu systematycznego postanowili dodatkowo przedstawić wyniki dla tzw. opcji „dodatkowych” w celu możliwości odniesienia się do aktywnej interwencji z racji, że jedynym komparatorem dla ocenianego leku (interferon beta-1b) było placebo. Jest to istotne zwłaszcza w ocenie bezpieczeństwa, z uwagi na fakt, iż placebo nie generuje zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wartościowe jest więc odniesienie wyników analizy głównej dla porównania INFB-1b vs PL, zwłaszcza dotyczących zdarzeń niepożądanych, do wyników otrzymanych dla aktywnej interwencji (opcje „dodatkowe”: MTX vs PL i INFB-1a vs PL) w miarę możliwości poprzez analizę pośrednią (INFB-1b vs MTX lub INFB-1b vs INFB-1a) lub tabelaryczne zestawienie wyników.

Zatem, w ramach wyszukiwania dla opcji „dodatkowych”: mitoksantronu i interferonu beta-1a, odnaleziono następujące badania: I pierwotne opublikowane (MIMS 2002) [22, 23], randomizowane badanie kliniczne z grupą równoległą (podtyp II A) i podwójnym zaślepieniem, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania mitoksantronu podawanego co 3 miesiące w postaci powolnych infuzji w dawce 12 mg/m² z PL w populacji dorosłych pacjentów z pogarszającą się postacią nawracająco-zwalniającą lub wtórnie-postępującą stwardnienia rozsianego oraz I opublikowane (SPECTRIMS 2001) [24, 25, 26] randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) z podwójnym zaślepieniem, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania interferonu beta-1a (Rebif) podawanego w postaci iniekcji podskórnych trzy razy w tygodniu (w dawce 44 µg) z PL w populacji dorosłych z SPMS.

Obie przeprowadzone analizy porównawcze efektywności klinicznej:

- dla mitoksantronu vs naturalny przebieg choroby (placebo):
 - badanie MIMS 2004 (okres obserwacji: 2 lata (skuteczność) i do 3 lat (bezpieczeństwo)),

oraz

- dla interferonu beta-1a (Rebif) vs naturalny przebieg choroby (placebo):

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

- badanie *SPECTRIMS 2001* (okres obserwacji do 3 lat.)

zostały przedstawione w załączniku 12.4 oraz 12.5 niniejszego przeglądu systematycznego.

Zestawienie danych dla porównania analizowanej interwencji z aktywnymi opcjami dodatkowymi zostało przedstawione w podsumowaniu niniejszego przeglądu systematycznego, natomiast analiza pośrednia dla badań homogenicznych w ocenie zbieżnych punktów końcowych w zbieżnym okresie obserwacji została przedstawiona w załączniku 12.6.

5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ INTERFERONU BETA-1B Z PLACEBO W POPULACJI PACJENTÓW Z SPMS

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa wieloośrodkowe, pierwotne badania z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT) oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące INFB-1b z PL w szerszej populacji pacjentów z SPMS: *EU-SPMS 1998* oraz *NA-SPMS 2004*.

Wyniki badania Europejskiego zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje *European Study Group on Interferon beta-1b In Secondary Progressive MS* z 1998 roku [13], *Polman 1995* [14], *Miller 1999* [15], *Freeman 2001* [16], które włączono do analizy. Inne publikacje do tego badania tj. *Molyneux 2001* [104], *Barkhof 2001* [51], *Brex 2001* [56], *Molyneux 2000* [102, 103], *Polman 2003* [110], *Polman 2005* [111] oraz *Inglese 2003* [87]) nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie z uwagi na nieadekwatne punkty końcowe. Natomiast wyniki badania północno-amerykańskiego opublikowano w postaci pełnotekstowego artykułu *The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS* z 2004 roku [18] oraz w przeglądzie FDA (*Unger 2001*) [19] uwzględnionych w niniejszym przeglądzie. Dodatkowo odnaleziono analizy *post-hoc*: *Kappos 2004* [20] oraz *Kappos 2001* [17], które włączono do niniejszej analizy, gdyż zawierały one istotne dane z zakresu oceny skuteczności analizowanej interwencji w populacji pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (populacja zgodna z wnioskowaną). Z uwagi na brak dostępu do innych danych odnoszących się do wyselekcjonowanej populacji docelowej, celem przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b postanowiono przedstawić również wyniki dla poszerzonej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez). Warto dodać, iż ok. 70% pacjentów w badaniu *EU-SPMS 1998* oraz blisko 50% pacjentów w badaniu *NA-SPMS 2004* stanowiło populację pacjentów zbliżoną do wnioskowanej SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

W obu włączonych badaniach: *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania interferonu beta-1b podawanego w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień (8 milionów IU INFB-1b) z placebo podawanym w tej samej postaci, w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS). Trzecim ramieniem terapeutycznym w badaniu *NA-SPMS 2004* była grupa otrzymująca INFB-1b w dawce 5 milionów IU, nie będąca przedmiotem niniejszej analizy. Celem badań była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa INFB-1b vs PL w 3-letnim okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę obu włączonych badań.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy: *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*

Badanie	<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad	5/5 ^A	5/5 ^A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 32	Wieloośrodkowe: 35
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT).	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT).
Metodyka randomizacja	Randomizacja centralna w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: INFB-1b (vs PL, przeprowadzona w schemacie blokowym (bloki po 6 pts) ze ściśle ograniczonym dostępem do kodu, zgodnie z protokołem	Randomizacja centralna w stosunku 1:1:1 do trzech grup interwencyjnych: INFB-1b (8 milionów IU) vs INFB-1b (5 milionów IU) ¹ vs PL przeprowadzona w schemacie blokowym (bloki po 6 pts).

¹ Interwencja stosowana w nieadekwatnej dawce, nie będąca przedmiotem niniejszej analizy

Badanie	EU-SPMS 1998 (II A)	NA-SPMS 2004 (II A)
	badania.	Schemat randomizacji wygenerowany przez Biostatistics and Data Management Group of Berlex Laboratories z użyciem programu SAS
zaślepienie	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>) względem pacjenta i oceniających lekarzy*; również badacze i sponsorzy badania byli zaślepieni odnośnie wyników przez okres trwania badania	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>) względem pacjenta i oceniających lekarzy*, a także badaczy i sponsorów
hipoteza badawcza	<p>Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości INFB-1b nad PL w ocenie skuteczności.</p> <p>Wielkość próby wyznaczono na 355 pts w jednej grupie, przy założeniu, że 50% pts w grupie PL będzie miało potwierdzoną progresję w okresie 3 lat, a różnica 12,5% pomiędzy grupami miała być odnotowana przy użyciu 2-stronnego testu log-rank na poziomie $\alpha=0,029$ z mocą statystyczną 80% (analiza <i>interim</i>); oszacowanie to uwzględniało oczekiwaną 20% utratę pacjentów z badania.</p> <p>Badanie przerwane wcześniej (po tym jak wszyscy pts ukończyli 2 rok badania) z uwagi na wykazaną skuteczność.</p>	<p>Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości INFB-1b nad PL w ocenie skuteczności.</p> <p>Wielkość próby wyznaczono na 300 pts w jednej grupie, przy założeniu, że 50% pts w grupie PL oraz 35% w grupach aktywnych będzie miało potwierdzoną progresję w okresie 3 lat.</p> <p>Oszacowanie to uwzględniało oczekiwaną 10% utratę pacjentów z badania i było realizowane przy użyciu 2-stronnego testu log-rank na poziomie $\alpha=0,05$ z mocą statystyczną 95% (7 analiz <i>interim</i>).</p> <p>Badanie przerwane wcześniej z uwagi na wykazanie braku zmiany wyników dla głównego punktu końcowego przy kontynuacji próby</p>
Oceniane w badaniu punkty końcowe#	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (wzrostu o ≥ 1 punkt w skali EDSS ($\geq 0,5$ pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6 lub 6,5 pkt), która utrzymywała się co najmniej 3 miesiące. <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inne punkty końcowe dotyczące progresji w skali EDSS (używanie wózka inwalidzkiego, czas do wystąpienia niepełnosprawności wymagającej używania wózka inwalidzkiego, potwierdzona progresja, punkty EDSS); • Punkty końcowe dotyczące rzutów choroby (roczny wskaźnik rzutów (ARR), czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ciężkie lub umiarkowane rzuty, niewystąpienie rzutu); • Punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI (roczna objętość zmian T2, nowe aktywne zmiany); • Jakość życia (SIP, GEMS)&; • Hospitalizacje (odsetek hospitalizowanych, liczba hospitalizacji z powodu MS/pacjenta); • Terapia sterydowa związana z MS (odsetki pacjentów leczonych); • Odpowiedź na leczenie&&; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Przerwania leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia); • Przerwania badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu progresji choroby); 	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (wzrostu o ≥ 1 punkt w skali EDSS ($\geq 0,5$ pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6 lub 6,5 pkt), która utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy. <p><u>Drugo-/trzecio-rzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inne punkty końcowe dotyczące progresji w skali EDSS (potwierdzona progresja, punkty EDSS); • Punkty końcowe dotyczące rzutów choroby (ARR, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ciężkie lub umiarkowane rzuty, niewystąpienie rzutu, łagodne rzuty, liczba dni spędzonych na rzutach/pacjenta, średni czas trwania rzutu/pacjenta, liczba rzutów/pacjenta); • Punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI (roczna powierzchnia zmian T2, nowe aktywne zmiany); • Jakość życia (MSQLI); • Ocena neuropsychologiczna (Rao Brief Repeatable Battery); • ESS (Environmental Status Scale); • Hospitalizacje (liczba hospitalizacji z powodu MS/pacjenta, odsetki pacjentów na oddziale intensywnej terapii); • Terapia sterydowa związana z MS (odsetki pacjentów leczonych, liczba terapii/pacjenta); <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia przeciwdepresyjna • Zgony; • Przerwania leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu progresji choroby); • Przerwania badania (ogółem);

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	EU-SPMS 1998 (II A)	NA-SPMS 2004 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane; Ocena stanu psychicznego pacjenta (MADRS); Parametry laboratoryjne i życiowe 	<ul style="list-style-type: none"> Ciężkie zdarzenia niepożądane; Zdarzenia niepożądane; Ocena stanu psychicznego pacjenta (BDI, odsetek nowych pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne); Parametry laboratoryjne i życiowe
Utrata pacjentów z badania	<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji. Randomizacji poddano 718 pts: 360 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU) oraz 358 pts do grupy PL.</p> <p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 26 pts (7,2%) z grupy INFB-1b i 31 pts z grupy PL (8,7%).</p> <p>Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów: Grupa INFB-1b vs PL:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane/odchylenia parametrów laboratoryjnych: 5 (1,4%) vs 4 (1,1%); progresja choroby: 5 (1,4%) vs 10 (2,8%); zgon: 3 (0,8%) vs 1 (0,3%); utrata z okresu obserwacji: 8 (2,2%) vs 4 (1,1%); inne: 5 (1,4%) vs 12 (3,4%). <p>Dodatkowo, 64 pts w grupie INFB-1b i 66 pts w grupie PL przerwało wcześniej leczenie, ale ukończyło okres obserwacji.</p>	<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo. Randomizacji poddano 939 pts: 317 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU), 314 pts do grupy INFB-1b (5 milionów IU)² oraz 308 pts do grupy PL.</p> <p>Spośród 79 pts, którzy przerwali leczenie INFB-1b z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzeń niepożądanych: 30 (9%); zgonu: 4 (1%); progresji choroby: 15 (5%); naruszenia protokołu: 3 (1%); wycofania zgody na badanie^{**}: 22 (7%); innych: 5 (2%), <p>35 pts ukończyło badanie, a 44 pts (13,9%) utracono z badania.</p> <p>Spośród 75 pts, którzy przerwali leczenie PL z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzeń niepożądanych: 12 (4%); zgonu: 1 (<1%); progresji choroby: 26 (8%); naruszenia protokołu: 4 (1%); wycofania zgody na badanie^{**}: 28 (9%); innych: 4 (1%), <p>43 pts ukończyło badanie, a 32 pts (10,4%) utracono z badania.</p>
Analiza ITT	Zachowana z wyjątkiem oceny zmian w obrazie MRI i jakości życia oraz danych dla subpopulacji	Zachowana z wyjątkiem oceny zmian w obrazie MRI i jakości życia
Źródła finansowania	Schering AG, Berlin	Berlex Laboratories, Montville NJ
Publikacje do badania/Inne źródła danych	EU-SPMS 1998 [13], Polman 1995 [14], Kappos 2001 [17], Freeman 2001 [16], Miller 1999 [15]	NA-SPMS 2004 [18] Unger 2001 [19] (przegląd FDA)
	Kappos 2004 [20]	

RCT – próba kliniczna z randomizacją; SIP – *Sickness Impact Profile*; GEMS – *global evaluation of the neurologist's perceptions of change in terms of the limitations imposed on the patient's daily activities*; MSQLI – *MS Quality of Life Inventory*; BDI – *Beck Depression Inventory*; MADRS – *The Montgomery Asberg Depression Rating Scale*;

[^]Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność;

^{^^}Opracowanie danych i analiza statystyczna były przeprowadzone przez instytucję zewnętrzną;

[§]Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (dwa placebo w badaniu NA-SPMS 2004 nie zawierały aktywnej substancji, ale poza tym miały identyczną zawartość, wygląd oraz objętość co odpowiadające dawkowo ramię terapeutyczne z INFB-1b); przypisani lekarze prowadzący byli odpowiedzialni jedynie za ogólną opiekę medyczną, ocenę bezpieczeństwa i terapię rzutów, a przypisani lekarze EDSS przeprowadzali standardowe testy neurologiczne; lekarze EDSS nie otrzymywali żadnych potencjalnie odślepiających informacji od lekarzy prowadzących i mogli rozmawiać z pacjentem jedynie w celu przeprowadzenia testów neurologicznych, podczas których wszystkie potencjalne miejsca iniekcji były zasłonięte; na końcu badania pacjenci, lekarze prowadzący oraz lekarze EDSS wypełniali kwestionariusz w celu zbadania sukcesu zaślepienia;

^{**}Zawierało pacjentów, utraconych w okresie obserwacji oraz brak *compliance*;

& Dane z publikacji Freeman 2001 [16];

&& Dane z publikacji Kappos 2001 [17];

#W obu badaniach wykonano oznaczenie przeciwciał neutralizujących dla interferonu beta-1b

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w obu włączonych badaniach.

² Interwencja stosowana w nieadekwatnej dawce, nie będąca przedmiotem niniejszej analizy

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 4. Przepływ pacjentów w badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	EU-SPMS 1998 (II A)		NA-SPMS 2004 (II A)	
	INFB-1b n (%)	PL n (%)	INFB-1b n (%)	PL n (%)
Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i>)	360 (100)	358 (100)	317 (100)	308 (100)
Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i>) - ITT	360 (100)	358 (100)	317 (100)	308 (100)
Pacjenci, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia (ang. <i>completed treatment and follow-up</i>)	270 (75,0)	261 (72,9)	238 (75,1*)	233 (75,7*)
Pacjenci, którzy przegrali wcześniej leczenie, ale ukończyli badanie (ang. <i>withdrew from treatment, complete follow-up</i>)	64 (17,8*)	66 (18,4*)	35 (11,0*)	43 (14,0*)
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu przed jego ukończeniem (ang. <i>dropped out</i>)	26 (7,2)	31 (8,7)	44 (13,9*)	32 (10,4*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004, wszystkie dane zaczerpnięte z pozostałych wymienionych wcześniej publikacji były podane celem uzupełnienia danych z publikacji głównej. W razie wykorzystania danych z publikacji dodatkowych do badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 podano odnośniki do wykorzystanych źródeł.

5.2. Heterogeniczność metodologiczna

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT w skali Jadad, oba badania EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 są wysoce wiarygodnymi źródłami danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (oba otrzymały 5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania).

Zarówno badanie EU-SPMS 1998, jak i NA-SPMS 2004, są wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem. Metodologicznie eksperymenty EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia. W każdym z badań zamieszczono szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji. W eksperymencie EU-SPMS 1998 blokową procedurę randomizacji przeprowadzono w stosunku 1:1, centralnie, przypisując interwencje (INFB-1b w dawce 8 milionów IU lub placebo podawane podskórnie co drugi dzień) w blokach zawierających po 6 pacjentów. Zgodnie z protokołem badania dostęp do kodu randomizacji był ściśle ograniczony. W drugim eksperymencie (NA-SPMS 2004) randomizację w stosunku 1:1:1 (do grup INFB-1b w dawce 8 milionów IU, INFB-1b w dawce 5 milionów IU lub placebo wszystkie podawane podskórnie co drugi dzień) przeprowadzono podobnie w schemacie blokowym po 6 chorych (schemat randomizacji wygenerowany przy użyciu programu SAS przez Biostatistics and Data Management Group of Berlex Laboratories). Centralny proces randomizacji zapewnił ukrycie kodu alokacji pacjentów do grup. Jak wiadomo ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji, ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiego leczenia zostanie przypisany pacjent, jeżeli zgodzi się na udział w badaniu.

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup (zachowana reguła ITT (*intention-to-treat*)).

Badanie EU-SPMS 1998 zaplanowano na okres 36 miesięcy leczenia, z następującym 3 miesięcznym wolnym od leczenia okresem obserwacji (*follow-up*), czyli łącznie 39 miesięcy. Eksperyment przerwano wcześniej (rekomendacja *Independent Advisory Committee* po ocenie wyników prospektywnie zaplanowanej analizy etapowej skuteczności w momencie, gdy wszyscy pacjenci uczestniczyli w badaniu przez co najmniej 2 lata;

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

około 85% danych uwzględniono w analizie) z uwagi na wykazaną skuteczność. Trzyletnie badanie NA-SPMS 2004 również zostało przerwane wcześniej w oparciu o wyniki analizy wskazujące, że dalsza kontynuacja badania nie wpłynie na zmianę wyników dla pierwszorzędnego punktu końcowego (decyzja *Independent Data and Safety Monitoring Board*; ponad 75% pts ukończyło leczenie i około 85% danych uwzględniono w analizie).

Autorzy włączonych do przeglądu badań, dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. A więc badania zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości INFB-1b nad placebo w zakresie punktu końcowego dotyczącego oceny progresji choroby: odsetka pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności w 3 roku próby. Badanie europejskie zaprojektowano tak, aby testem dwustronnym log-rank ($p=0,029$) z mocą statystyczną 80% w zaplanowanej analizie etapowej (*interim*), uzyskać wyniki znamienne statystycznie dotyczące różnicy 12,5% pomiędzy INFB-1b a PL, przy założeniu, że 50% pts w grupie PL będzie miało potwierdzoną progresję w okresie 3 lat, a oczekiwana utrata pacjentów z badania będzie wynosić 20%. Natomiast próbę północno-amerykańską zaprojektowano tak, by testem dwustronnym log-rank na poziomie $p=0,05$ z mocą statystyczną 95% w 7-etapowej analizie *interim* uzyskać u 50% pts w grupie PL oraz u 35% pts w grupach aktywnych potwierdzoną progresję w okresie 3 lat, przy oczekiwanej utracie pacjentów z badania wynoszącej 10%. Wielkości prób dla zagwarantowania ww. mocy statystycznych oszacowano po 355 pacjentów na grupę oraz po 300 pts na grupę odpowiednio w EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004, i w każdym z badań zostały one osiągnięte.

We włączonych do analizy badaniach (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*) względem pacjenta i oceniających lekarzy, badaczy i sponsorów, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (dwa placebo w badaniu NA-SPMS2004 nie zawierały aktywnej substancji, ale poza tym miały identyczną zawartość, wygląd oraz objętość co odpowiadające dawkowo ramię terapeutyczne z INFB-1b). Przepisani lekarze prowadzący byli odpowiedzialni jedynie za ogólną opiekę medyczną, ocenę bezpieczeństwa i terapię rzutów, a przypisani lekarze EDSS przeprowadzali standardowe testy neurologiczne. Lekarze EDSS nie otrzymywali żadnych informacji od lekarzy prowadzących, które mogłyby wpłynąć na zaburzenie zaślepienia oraz mogli rozmawiać z pacjentem jedynie w celu przeprowadzenia testów neurologicznych (podczas testów wszystkie potencjalne miejsca iniekcji były zasłonięte). Na końcu badania pacjenci, lekarze prowadzący oraz lekarze EDSS wypełniali odpowiedni kwestionariusz w celu zbadania sukcesu zaślepienia.

W obu eksperymentach podano informacje na temat utraty pacjentów z badania oraz leczenia. Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach INFB-1b vs PL zarówno w badaniu EU-SPMS 1998 (7,2% vs 8,7%), jak i w próbie NA-SPMS 2004 (13,9% vs 10,4%), i była nieco większa (ok. 1,5 raza) w próbie północno-amerykańskiej (nie przekroczyła 15% próby).

W metaanalizach uwzględniono wyniki dwóch ww. badań dla wspólnych punktów końcowych ocenianych w okresie obserwacji do 3 lat (wszyscy pacjenci byli w badaniu przez co najmniej 2 lata).

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań

5.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań.

Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań: EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004

Badanie	EU-SPMS 1998 (II A)	NA-SPMS 2004 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ambulatoryjni z klinicznie lub laboratoryjnie potwierdzoną diagnozą SPMS (definiowaną jako następujący po okresie RRMS okres pogorszenia 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z klinicznie lub laboratoryjnie potwierdzoną diagnozą SPMS trwającą przez co najmniej 2 lata;

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	EU-SPMS 1998 (II A)	NA-SPMS 2004 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> niezależny od rzutów, utrzymujący się przez co najmniej 6 m-cy); Wiek pacjentów: od 18 - 55 r.ż.; Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3,0 – 6,5 włącznie; Stwierdzone w wywiadzie ≥ 2 rzuty lub wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem; Brak rzutu lub pogorszenia neurologicznego związanego z rzutem w ciągu co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania*; 	<ul style="list-style-type: none"> Historia ≥ 1 rzutu w wyniku którego nastąpiła progresja choroby/pogorszenie utrzymujące się przez co najmniej 6 m-cy; Wiek pacjentów: od 18 - 65 r.ż.; Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3,0 – 6,5 włącznie; Stwierdzony w wywiadzie wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS ($\geq 0,5$ punkta w przypadku pacjentów z wyjściowym EDSS 6,5 pkt) w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania;
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Jakakolwiek inna postać MS (nie SPMS); Jakakolwiek inna choroba, która mogłaby lepiej niż MS tłumaczyć objawy chorego; Jakakolwiek inna niepełnosprawność mogąca zaburzać ocenę kliniczną i MRI; Ciąża lub karmienie piersią; Warunki medyczne, psychiczne lub inne naruszające zdolność pacjenta do wydania pisemnej zgody do przestrzegania protokołu badania lub do ukończenia badania; Nadużycie alkoholu lub narkotyków w ciągu 90 dni poprzedzających okres skryningowy; Niekontrolowana klinicznie istotna choroba serca; Klinicznie istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub szpiku kostnego; Wcześniejsze leczenie z użyciem leków immunosupresyjnych/immunomodulujących odbywające się poza zdefiniowanym terminem Nietolerancja paracetamolu lub niesteroidowego leczenia przeciwzapalnego; Sklonności samobójcze w wywiadzie lub myśli samobójcze na podstawie oceny MADRS 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia systemowa z użyciem kortykosteroidów lub hormonu adrenokortykotropowego w okresie 60 dni przed wizytą skryningową; Wcześniejsze leczenie z użyciem interferonu beta, przeciwciała monoklonalnego, kładrybiny, lub całkowitego naświetlania węzłów chłonnych; Zastosowanie leczenia cytotoksycznego lub immunosupresyjnego, octanu glatirameru lub innego badanego leku w okresie 6 m-cy przed wizytą skryningową.

*Dane zaczerpnięte z publikacji Polman 1995[14]

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z obu prób klinicznych zostały precyzyjnie określone. W badaniu EU-SPMS 1998 randomizacją objęto 718 pacjentów (360 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU) oraz 358 pts do grupy PL), spełniających powyższe kryteria. Natomiast w próbie klinicznej NA-SPMS 2004 939 pacjentów spełniających ww. kryteria włączenia/wykluczenia losowo przydzielono do trzech ramion terapeutycznych: 317 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU), 314 pts do grupy INFB-1b (5 milionów IU)³, 308 pts do grupy PL. W obydwu eksperymentach klinicznych pacjenci musieli wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004

Cecha populacji/parametr	EU-SPMS 1998 (II A)		NA-SPMS 2004 (II A)	
	INFB-1b	PL	INFB-1b	PL
Liczebność, N	360	358	317	308
Wiek, średnia w latach (SD)	41,1 (7,2)	40,9 (7,2)	46,1 (0,45 ^{^^})	47,6 (0,46 ^{^^})

³ Grupa terapeutyczna z nieadekwatną dawką, nie będąca przedmiotem niniejszej analizy

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Cecha populacji/parametr	EU-SPMS 1998 (II A)		NA-SPMS 2004 (II A)		
	INFB-1b	PL	INFB-1b	PL	
Płeć żeńska (K), n (%)	209* (58,1)	230* (64,2)	210 (66)	185 (60)	
Czas trwania choroby, średnia w latach (SD)	12,8 (6,6)	13,4 (7,5)	14,6 (0,44 ^{^^})	14,9 (0,48 ^{^^})	
Czas od diagnozy ryzyka rzutowej postaci MS, średnia w latach (SD)	8,1 (5,6)	8,2 (6,1)	bd	bd	
Czas od wykazania dowodu na progresywny przebieg, średnia w latach (SD)	3,8 (2,7)	3,8 (3,4)	4,0 (0,19 ^{^^})@	4,1 (0,20 ^{^^})@	
Czas od diagnozy SPMS, średnia w latach (SD)	2,2 (2,4)	2,1 (2,2)	nd	nd	
Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS, średnia (SD)	5,1 (1,1)	5,2 (1,1)	5,2 (0,06 ^{^^})	5,1 (0,07 ^{^^})	
	≤3,5 pkt	67 (18,6)	47 (13,1)	bd	
EDSS, n (%):	4,0 – 5,5 pkt	140 (38,9)	142 (39,7)	bd	
	≥6 pkt	153 (42,5)	169 (47,2)	bd	
Brak rzutów w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania, n (%)	115 (31,9)	101 (28,2)	170 (54)	174 (56)	
Rzuty w ostatnich 2 latach przed badaniem, średnia (SE)		1,7 ^{***}	0,8 (0,06)	0,8 (0,07)	
MRI, średnia (SD)	Powierzchnia zmian T2 w mm ²	26,62 (21,17)#	28,35 (22,46)###	3806 (220 ^{^^})	4327 (235 ^{^^})
	Roczny wskaźnik nowych aktywnych zmian	bd	bd	1,3 (0,33 ^{^^})**	1,6 (0,41 ^{^^})**
QoL (punkty w skali SIP), średnia (SD) [^]	Ogółem	15,9 (9,2)	16,1 (8,8)	nd	nd
	Sfera fizyczna	18,5 (11,2)	18,7 (10,9)	nd	nd
	Sfera Psychospołeczna	12,2 (11,4)	12,0 (11,4)	nd	nd

nd – nie dotyczy; bd – brak danych;

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

**Dotyczy oceny 54 pts w grupie INFB-1b i 55 pts w grupie PL w badaniu NA-SPMS 2004;

***Średnia z dwóch grup podana w publikacji *Koppos 2004* [20]

[^]Dotyczy oceny dla 346 pts w grupie INFB-1b oraz 339 pts w grupie PL w badaniu EU-SPMS 1998 z *Freeman 2001* [16];

^{^^}SEM

TLV (całkowita objętość zmian) w cm³ z rocznej oceny 346 pts z *Miller 1999* [15];

TLV (całkowita objętość zmian) w cm³ z rocznej oceny 344 pts z *Miller 1999* [15];

@Ocena czasu trwania SPMS w latach

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych. Jednak porównując charakterystyki wyjściowe pacjentów między dwoma badaniami można zauważyć, iż nieco starszych pacjentów włączono do próby amerykańskiej. A jeśli chodzi o wyjściowe cechy kliniczne pacjentów istotnym jest fakt, iż stopień zaawansowania choroby w badaniu NA-SPMS 2004 był większy względem próby europejskiej (EU-SPMS 1998). Świadczy o tym dłuższy o około 1,5 roku czas trwania choroby MS oraz nieco dłuższy czas trwania SPMS, a także większy odsetek pacjentów, którzy w okresie 2 lat przed włączeniem do badania nie doznawali rzutów

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

(ok. 55% vs ok. 30%) w próbie NA-SPMS 2004 w porównaniu do próby EU-SPMS 1998. Jednak wyjściowa liczba punktów w skali EDSS w obu badaniach była podobna (5,1- 5,2 pkt w obu ramionach terapeutycznych).

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na fakt, iż populacja uwzględniona w badaniach zawierała zarówno pacjentów z obecnymi rzutami, jak i tych bez rzutów ujawniających się w okresie 2 lat przed włączeniem do próby. Populacja docelowa ujęta w projekcie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD 10 G 35)” dotyczy wąskiej grupy pacjentów, u których choroba przebiegała jedynie z rzutami i EDSS >1. Według powyższego populacja docelowa objęta wnioskiem refundacyjnym dotycząca pacjentów z wtórnie postępującą postacią MS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami, zawiera się w populacji określonej w badaniach EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004. Warto jednak dodać, iż aż ok. 70% pts w badaniu europejskim i blisko 50% pts w badaniu amerykańskim doznawało rzuty w okresie wyjściowym (2 lata przed włączeniem do badania), a więc populacja całkowita ujęta w badaniach w umiarkowanym stopniu przekłada się na wnioskowaną populację.

Z uwagi, iż dla pierwszorzędowego punktu końcowego dostępne były wyniki w podgrupach pacjentów, stanowiących populację docelową niniejszej analizy, podjęto decyzję o włączeniu tych dwóch badań i przeprowadzeniu oceny efektywności klinicznej z uwzględnieniem tych subpopulacji.

5.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (INFB-1b vs PL) zastosowanych w badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004.

Tabela 7. Charakterystyka interwencji (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	250 µg tj. 8 milionów IU w 1 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień*	wstrzyknięcia podskórne	Co najmniej 2 lata (do 3 lat); Średnia: 901 dni (INFB-1b) 892 dni (PL)
	PL	1 ml placebo co drugi dzień**		
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	250 µg tj. 8 milionów IU w 1 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień ^A	wstrzyknięcia podskórne	Do 3 lat; Średnia: 998 dni (INFB-1b), 1003 dni (PL)
	PL	1 ml placebo co drugi dzień ^{AA}		

IU – jednostki międzynarodowe; INFB-1b – interferon beta-1b; PL – placebo;

*Dawkowanie INFB-1b rozpoczęto od dawki początkowej 125 µg tj. 4 miliony IU w 0,5 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie zwiększano dawkę do 250 µg tj. 8 milionów IU w 1 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień;

**Dawkowanie PL (identyczne w wyglądzie do leku) rozpoczęto od 0,5 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwsze 2 tyg.;

^ADawkowanie INFB-1b rozpoczęto od dawki początkowej 62,5 µg tj. 2 miliony IU w 0,25 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień, a następnie zwiększano dawkę o 0,25 ml każdego tygodnia do dawki maksymalnej równej 250 µg tj. 8 milionów IU w 1 ml co drugi dzień;

^{AA}Dawkowanie PL (identyczne w wyglądzie do leku) rozpoczęto od 0,25 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień, zwiększając co tydzień objętość o 0,25 ml do 1 ml podawanego co drugi dzień;

Rozpoczęcie leczenia: pacjenci rozpoczynali leczenie od przyjmowania niskiej dawki INFB-1b, tj. 125 µg (4 miliony IU) w 0,5 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwsze 2 tygodnie (EU-SPMS 1998) oraz 62,5 µg (2 miliony IU) w 0,25 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez 1 tydzień (NA-SPMS 2004), a następnie stopniowo zwiększano dawkę do 250 µg (8 milionów IU) w 1 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień (w badaniu amerykańskim co tydzień zwiększano dawkę o 0,25 ml). Placebo było podawane w podobny sposób i było identyczne w wyglądzie, objętości i zawartości (poza aktywną interwencją).

Obie interwencje były podawane we wstrzyknięciach podskórnych.

W razie wystąpienia nietolerowalnych działań niepożądanych (AEs) lub klinicznie związanych z leczeniem odchyień w wynikach parametrów laboratoryjnych, ciąży, stosowania zakazanego leczenia lub w przypadku złamania kodu randomizacji leczenie analizowanymi interwencjami musiało zostać przerwane.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

W badaniu *EU-SPMS 1998* średni czas okresu obserwacji w etapowym odcięciu (*cut-off*) wynosił 901 dni w grupie interferonu beta-1b oraz 892 dni w grupie placebo. Łącznie 130 pts (64 pts w grupie INFB-1b i 66 pts w grupie PL) przerwało leczenie, lecz zgodnie z protokołem badania byli oni poddani dalszej obserwacji. Ogółem 270 pts (75%) w grupie aktywnej interwencji oraz 261 pacjentów (72,9%) w grupie komparatora albo ukończyło 3 lata leczenia, albo było ciągle leczonych w etapowym punkcie odcięcia (*cut-off*).

W badaniu *NA-SPMS 2004* średni czas trwania okresu obserwacji wyniósł 998 dni dla analizowanej interwencji oraz 1003 dni dla komparatora (PL). Średnia dawka w grupie analizowanej interwencji wyniosła 206 µg.

W badaniu *EU-SPMS 1998* rekomendowane było zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub paracetamolu w celu zminimalizowania objawów grypopodobnych lub u pacjentów wrażliwych na zmiany temperatury ciała. Ograniczone jedynie do leczenia rzutów choroby - objawowe leczenie steroidami - było standaryzowane (1g metyloprednizolonu podawanego dożylnie przez 3 dni – z lub bez zmniejszenia dawek doustnych prednizonu lub prednizolonu). Podczas trwania badania pacjenci mogli podjąć maksymalnie trzy leczenia steroidami w ciągu roku.

Autorzy badania *NA-SPMS 2004* zaznaczyli, że w czasie trwania badania podczas eskalacji dawki interferonu beta 1-b dodatkowo podawano ibuprofen 400 mg, trzy razy dziennie przez pierwsze 7 tygodni, w celu zmniejszenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z ocenianym lekiem oraz zminimalizowania w konsekwencji odślepiania. Po tym czasie ibuprofen był podawany w tajemnicy przed prowadzącym neurologiem oraz pacjentem. Dozwolone było leczenie rzutów z użyciem standaryzowanej procedury (1g metyloprednizolonu podawanego dożylnie przez 5 dni), które było zachowane w tajemnicy przed lekarzem prowadzącym.

5.5. Heterogeniczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 opublikowane, randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne spełniające „poszerzone” kryteria włączenia do przeglądu – *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*, w których populacja obejmowała wszystkich pacjentów z SPMS.

Kryteria włączenia do wielośrodkowych badań *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* były bardzo precyzyjnie określone oraz zbieżne w zakresie kryteriów demograficznych oraz klinicznych, choć można było odnotować pewne cechy różnicujące populacje pacjentów uczestniczących w badaniach pod względem klinicznym.

Proces wyłączenia pacjentów do ww. prób klinicznych przebiegał według podobnych kryteriów. Do obu badań włączano osoby obu płci z klinicznym rozpoznaniem lub potwierdzonym w badaniach laboratoryjnych stwardnieniem rozsianym w postaci wtórnie postępującej choroby (SPMS), u których ocena progresji choroby w skali EDSS wynosiła od 3 do 6,5 punktów. Pacjenci włączeni do ww. prób klinicznych mieli wcześniej postać RRMS choroby, po której odnotowano progresję (niezależną od rzutów) trwającą minimum 6 miesięcy. Do badań włączano pacjentów w wieku od 18 lat do 55 r.ż. (*EU-SPMS 1998*) oraz od 18 lat do 65 r.ż. (*NA-SPMS 2004*), wobec czego średni wiek pacjentów w badaniu *NA-SPMS 2004* był nieco wyższy w porównaniu do badania europejskiego (ok. 47 lat vs 41 lat). W obu badaniach nieznacznie przeważała płeć żeńska (58% - 66%).

Jedyną różnicą w kryteriach włączenia pacjentów do badania *EU-SPMS 1998* było włączenie pacjentów, u których w ciągu ostatnich dwóch lat odnotowano: wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS lub wystąpienie ≥ 2 rzutów choroby. Natomiast do badania *NA-SPMS 2004* włączeni byli jedynie pacjenci ze wzrostem o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat.

Widoczne są pewne różnice dotyczące cech klinicznych w charakterystyce wyjściowej pacjentów uczestniczących w obu badaniach. Czas trwania choroby jest o ok. 1,5 roku dłuższy w eksperymencie *NA-SPMS 2004*, co również przekłada się na czas trwania wtórnie postępującej postaci MS, który w tym badaniu wynosi ok. 4 lata. W badaniu europejskim natomiast czas od wykazania progresywnego charakteru choroby wyniósł 3,8 lat, lecz czas od diagnozy SPMS – ok. 2,2 lata. Również średnia liczba rzutów 2 lata przed włączeniem do badania była większa w badaniu *EU-SPMS 1998*. Cała populacja ujęta w badaniach obejmowała pacjentów zarówno z rzutami, jak i bez rzutów w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania, jednak warto zauważyć, że odsetek pacjentów z rzutami w ciągu ostatnich dwóch lat wynosił w badaniu *EU-SPMS 1998* od 71,8 % w grupie

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

PL do 68,1% w grupie INFB-1b, a w badaniu NA-SPMS 2004: od 44% w grupie PL do 46% w grupie INFB-1b. Wszystkie powyższe różnice wskazują na fakt, iż populacja pacjentów włączonych do badania europejskiego miała mniej zaawansowaną postać choroby w porównaniu do populacji włączonej do badania NA-SPMS 2004.

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania oraz dawkowaniem leków (poza niewielką różnicą w okresie miareczkowania dawki: w EU-SPMS 1998 dawka początkowa wynosiła 125 µg tj. 4 miliony IU w 0,5 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwsze 2 tygodnie – a więc pominięto najniższą możliwą dawkę w pierwszym tygodniu badania, natomiast w próbie NA-SPMS 2004 dawkowanie rozpoczęto od 62,5µg tj. 2 miliony IU w 0,25 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwszy tydzień). Oceniane interwencje stosowano przez okres do 3 lat. W badaniu EU-SPMS 1998 średni czas okresu obserwacji w etapowym odcięciu (*cut-off*) wynosił 901 dni w grupie interferonu beta-1b oraz 892 dni w grupie placebo, natomiast w próbie NA-SPMS 2004: 998 dni dla analizowanej interwencji oraz 1003 dni dla komparatora.

Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach była zbliżona. Obie próby kliniczne przeprowadzono na dużej populacji pacjentów (po ponad 300 pacjentów na grupę).

Podczas ekstrakcji danych dostępnych dla wnioskowanej populacji pacjentów (SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami, zwiększenie EDSS o > 1 punkt wyjściowo) odnośnie głównego punktu końcowego omawiane różnice cech klinicznych nie dotyczą analizowanej subpopulacji pacjentów. A więc nie stwierdza się istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną.

Autorzy raportu HTA postanowili również przedstawić dostępne wyniki dla poszerzonej populacji pacjentów z SPMS, gdyż stanowią one jedyne źródło danych dodatkowych skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Pomimo niewielkich różnic klinicznych (zaawansowanie choroby wśród pacjentów włączonych do badań) pomiędzy badaniami, autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnej heterogeniczności klinicznej, która mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników. Podjęto więc próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników obu eksperymentów dla porównania interferonu beta-1b vs PL w zbieżnym okresie obserwacji (do 3 lat).

5.6. Skuteczność kliniczna

W analizowanych badaniach: EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004 skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- progresja niepełnosprawności:
 - czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS),
 - potwierdzona progresja niepełnosprawności,
 - czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego;
 - progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego;
 - punkty w skali EDSS;
- aktywność rzutowa:
 - ARR - roczny wskaźnik rzutów,
 - czas do wystąpienia pierwszego rzutu,
 - umiarkowane lub ciężkie rzuty,
 - niewystąpienie rzutu;
- zmiany w obrazie MRI:
 - zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI,
 - nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI wzmacnianym gadolinem;
- odpowiedź na leczenie;

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

- jakość życia (Sickness Impact Profile (SIP), Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI)).

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinię eksperta medycznego oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej ; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Punkt końcowy	EU-SPMS 1998 (II A)		NA-SPMS 2004 (II A)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Progresja niepełnosprawności				
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności*	Liczba dni od wizyty wyjściowej do pierwszej zaplanowanej wizyty kwartalnej, w której stwierdzono wzrost w skali EDSS o ≥ 1 punkt względem <i>baseline</i> (0,5 pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6,0 – 6,5) ^{†*} , wzrost potwierdzony na kolejnej wizycie 3 m-ce później [^] . Ocena do 33 miesiąca (w 36 m-cu potwierdzenie). Dane dla populacji ITT oraz dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS > 1 (w okresie 2 lat przed włączeniem do badania)	HR (95% CI), istotność statystyczna (p)	Liczba dni od rozpoczęcia leczenia do pierwszej wizyty, w której stwierdzono wzrost w skali EDSS o ≥ 1 punkt względem wartości wyjściowej (0,5 pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6,0 – 6,5), wzrost potwierdzony na dwóch kolejnych wizytach w odstępie ≥ 6 m-cy [^] od pojawienia się progresji. Ocena do 3 lat. Dane dla populacji ITT oraz dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS > 1 (w okresie 2 lat przed włączeniem do badania)	HR (95% CI), istotność statystyczna (p)
Potwierdzona progresja niepełnosprawności	Liczba i odsetek pacjentów z potwierdzoną (po 3 m-cach [^]) progresją niepełnosprawności w okresie do 3 lat. Dane dla populacji ITT oraz dla subpopulacji pacjentów, którzy w okresie 2 lat przed włączeniem do badania mieli rzuty	OR (95% CI), p	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano potwierdzoną (po 6 miesiącach [^]) progresję niepełnosprawności w całym okresie obserwacji do 3 lat. Dane dla populacji ITT.	OR (95% CI), p
Czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego	Czas do wystąpienia progresji w skali EDSS ≥ 7 punktów, Populacja ITT	Tablice przeżycia (prawdopodobieństwa niewystąpienia p.k.)	-	-
Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego	Liczba i odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥ 7 pkt w skali EDSS w analizowanym okresie obserwacji. Populacja ITT	OR (95% CI), p	-	-
Punkty w skali EDSS	Średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowej w okresie do 3 lat. Populacja ITT.	MD (95% CI), p	Średniej zmiana liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowej w okresie obserwacji do 3 lat. Populacja ITT	MD (95% CI), p
Skala EDSS zawiera 20 stopni oceny progresji od 0 (prawidłowa) do 10 pkt (śmierć wskutek MS), z progresją co 1 pkt lub co 0,5 pkt.				
Aktywność rzutowa				
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	Średni roczny wskaźnik rzutów (liczba rzutów podzielona przez dni badania i pomnożona przez 365 dni) dla 3 letniego okresu obserwacji oraz dla poszczególnych lat: 1, 2,3 rok. Populacja ITT.	MD (95% CI), p	Średni roczny wskaźnik rzutów ogółem oraz dla ciężkich lub umiarkowanych rzutów dla 3 letniego okresu obserwacji. Populacja ITT.	MD (95% CI), p

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Punkt końcowy	EU-SPMS 1998 (II A)		NA-SPMS 2004 (II A)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
	Rzut definiowany jako ostre lub subostre pojawienie się lub ponowne pojawienie się nieprawidłowości neurologicznych, bezpośrednio poprzedzonych stabilnym, poprawiającym się lub wolno pogarszającym się stanem neurologicznym przez 30 dni przed pogorszeniem, obecnym przez co najmniej 24h i występującym przy nieobecności gorączki, znanej infekcji lub równoległym odstawieniu steroidu		Rzut definiowany jako pojawienie się lub ponowne pojawienie się objawów neurologicznych, trwających co najmniej 48h i nie związanym z gorączką, infekcją czy odstawieniem terapii kortykosteroidowej.	
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	Czas do wystąpienia pierwszego rzutu w dniach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera w okresie obserwacji do 3 lat. Populacja ITT	Mediana, p	Czas do wystąpienia pierwszego rzutu w dniach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera w okresie obserwacji do 3 lat. Populacja ITT	Mediana, p
Niewystąpienie rzutu	Liczby i odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutu w czasie trwania badania (do 3 lat). Populacja ITT	OR (95% CI), p	Liczby i odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutu w czasie trwania badania (do 3 lat). Populacja ITT	OR (95% CI), p
Ciężkie lub umiarkowane rzuty	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub umiarkowane rzuty w okresie obserwacji do 3 lat w ocenie lekarza prowadzącego. Populacja ITT	OR (95% CI), p	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub umiarkowane rzuty w okresie obserwacji do 3 lat w ocenie lekarza prowadzącego. Populacja ITT	OR (95% CI), p
Zmiany w obrazie MRI				
Zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI	Średnie bezwzględne i procentowe zmiany objętości zmian demielinizacyjnych uwidocznionych w obrazach T2-zależnych MRI w okresie obserwacji ogółem do 3 lat oraz dla każdego roku: 1,2,3. Cała populacja, nie zachowane ITT	MD (95% CI), p, mediana	Średnie bezwzględne i procentowe zmiany powierzchni zmian demielinizacyjnych uwidocznionych w obrazach T2-zależnych MRI w okresie obserwacji (do 3 lat). Cała populacja, nie zachowane ITT	mediana, p
Nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI	Średnia kumulacyjna liczba nowych lub powiększających się zmian obliczonych od wartości wyjściowych dla pacjentów z rocznym skanem MRI dla 3 roku. Odsetki pacjentów z aktywnymi zmianami i bez tych zmian dla 3 lat. Cała populacja, ITT nie zachowana. Średnia liczba nowych aktywnych zmian dla 1-6 m-cy i 19-24 m-cy w obrazie MRI wzmacnianym Gd w kohortach pacjentów z miesięcznym skanem MRI	MD (95% CI), mediana, p OR (95% CI) MD (95% CI), mediana, p	Średni roczny wskaźnik nowych aktywnych zmian w okresie do 3 lat. Kohorta pacjentów z miesięcznym skanem MRI.	p
Odpowiedź na leczenie				
Odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie do 3 lat: - nie wystąpiła progresja ^{^^} ; -nie wystąpiły rzuty; -nie wystąpiły rzuty lub zmalał ARR o co najmniej 1 w porównaniu do 2 zeszłych lat; -niewystąpiła progresja i rzuty; -niewystąpiła progresja i nie wystąpiły rzuty lub zmalał ARRo co najmniej 1 w porównaniu do 2 zeszłych lat; Populacja ITT	OR (95% CI)	-	-
Jakość życia				

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Punkt końcowy	EU-SPMS 1998 (II A)		NA-SPMS 2004 (II A)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Sickness Impact Profile (SIP)	Liczby punktów ogółem (z wszystkich podskal) oraz osobno dla sfery fizycznej i psychospołecznej. Dodatkowo analiza w podgrupach pacjentów, u których wystąpiła lub nie potwierdzona progresja niepełnosprawności. ITT nie zachowana	MD (95% CI)	-	-
Narzędzie SIP służy do indywidualnej oceny przez pacjenta wskaźniki zachowania. Kwestionariusz składa się z 136 pozycji zgrupowanych w 12 podskalach funkcjonowania, z których 3 dotyczą fizycznej sfery (lokomocja (<i>ambulation</i>), przemieszczanie się (<i>mobility</i>), higiena ciała i poruszanie się (<i>body care and movement</i>), 4 sfery psychospołecznej (interakcje społeczne (<i>social interaction</i>), komunikowanie się (<i>communication</i>), funkcje poznawcze (<i>alertness</i>), emocje (<i>emotional behavior</i>)), a pozostałe 5 niezależnych kategorii (sen i wypoczynek (<i>sleep and rest</i>), jedzenie (<i>eating</i>), praca (<i>work</i>), prowadzenie gospodarstwa domowego (<i>home management</i>), rekreacja i czas wolny (<i>recreation and pastimes</i>)). Zakres punktów wahał się od 0 do 100 punktów, gdzie 0 oznaczało najlepszą możliwą jakość życia, a 100 punktów – najgorszą jakość życia (najwyższy wskaźnik dysfunkcji).				
Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI)	-	-	Srednia zmiana liczby punktów MSQLI względem wartości wyjściowych dla 3 letniego okresu obserwacji. ITT nie zachowana	MD (95% CI)
MSQLI składa się z następujących 10 kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta i zawierających łącznie 138 pozycji:				
<ul style="list-style-type: none"> • Health Status Questionnaire (SF-36) – 36 pozycji (0-100 punktów); • Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) – 21 pozycji (0-84 punktów); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.) • MOS Pain Effects Scale (PES) – 6 pozycji (6-30 pkt.); • Sexual Satisfaction Scale (SSS) – 5 pozycji (4-24 pkt.); • Bladder Control Scale (BLCS) – 4 pozycje (0-22 pkt.); • Bowel Control Scale (BWCS) – 5 pozycji (0-26 pkt.); • Impact of Visual Impairment Scale (IVIS) – 5 pozycji (0 – 15 pkt.) • Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) – 20 pozycji (0-80 pkt.); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.) • Mental Health Inventory (MHI) – 18 pozycji (0-100 pkt.); (5 pozycji w wersji skróconej) • MOS Modified Social Support Survey (MSSS) – 18 pozycji (0-100 pkt.) (5 pozycji w wersji skróconej; 5-25 pkt.) 				
Wyższa wartość punktów oznacza gorszą jakość życia				

³Pierwszorzędowy punkt końcowy;

^{**}Odnotowanie wzrostu w skali EDSS podczas zweryfikowanego przez badacza rzutu choroby nie rozważano jako ważne, z wyjątkiem wzrostu odnotowanego po 90 dniach od wystąpienia rzutu;

[^]Co najmniej w odstępnie 70 dni;

EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Score*) opierająca się na kombinacji systemu punktacji funkcjonowania i stopnia ruchomości pacjenta, potrzeby pomocy podczas chodzenia lub pomocy w codziennej aktywności życiowej;

^{^^}progresja definiowana w analizie jako wzrost EDSS o 2 punkty.

Analiza skuteczności dla większości ocenianych punktów końcowych była przeprowadzona na populacji ITT (*intention-to treat*), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Jedynie w odniesieniu do jakości życia oraz zmian w obrazie MRI ITT nie była zachowana.

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

5.6.1. Progresja niepełnosprawności

W badaniach EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004 progresja niepełnosprawności definiowana była jako wzrost liczby punktów w skali EDSS o co najmniej 1 względem wartości wyjściowej (0,5 punkta, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6 lub 6,5 punkta). Istotnym było, by progresja niepełnosprawności (wzrost punktów EDSS) utrzymywała się przez 3 miesiące (EU-SPMS 1998) oraz 6 miesięcy (NA-SPMS 2004) i nie mniej niż przez 70 dni. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w obu próbach klinicznych oceniano czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności. Przy użyciu tabeli przeżywalności oszacowano prawdopodobieństwa pozostania wolnym od progresji dla 3-miesięcznych okresów obserwacji, aż do 33 miesiąca leczenia.

5.6.1.1. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności

W badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności w okresie do 3 lat. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT, a także dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS>1 (w okresie 2 lat przed włączeniem do badania).

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

która stanowi populację docelową ujętą we wniosku o refundację. Dodatkowo przedstawiono też wyniki dla szerszej w stosunku do docelowej populacji pacjentów z SPMS z rzutami. Dane dotyczące wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniu EU-SPMS 1998 są przedstawione dla punktu odcięcia (cut off) i dotyczą okresu 893 dni (95% CI: 726; niemożliwe do oszacowania w zakresie trwania badania) dla grupy INFB-1b i 549 dni (95% CI: 463; 642) dla grupy PL (40% kwantyl). Autorzy podkreślają, iż zwykle podaje się wartości dla 50% kwantylu, jednak z uwagi na brak osiągnięcia tego kwantylu przez obie grupy, wzięto pod uwagę kolejny kwantyl dla którego można było osiągnąć najdłuższy okres obserwacji. Dane w badaniu NA-SPMS 2004 dotyczą 30% kwantylu (981 dni dla grupy INFB-1b i 750 dni dla grupy PL).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 9. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR) w populacji ITT; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	HR (95% CI)	p	GRADE
Populacja ITT						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	140 (38,9)	0,70 (0,56; 0,87)	0,0016 [^]	Wysoka
	PL	358	178 (49,8)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	101 [^] (32)	0,93 (0,71; 1,22)	0,606	Wysoka
	PL	308	105 [^] (34)			
Wynik metaanalizy		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled HR = 0,79 (95% CI = 0,66; 0,93) Z test p (theta=1)=0,0052				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 2,2461 (df = 1) p = 0,1106 I ² (inconsistency) = 60,72%				
GRADE		Wysoka				

[^]wartość istotności statystycznej dla analizy dodatkowej (wymagane 2 potwierdzenia progresji choroby w skali EDSS 3 i 6 miesięcy później)

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że hazard względny wykazuje znamienność statystyczną jedynie w badaniu europejskim na korzyść analizowanej interwencji HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87). W drugim badaniu nie wykazano znamienności statystycznej, ale po przeprowadzeniu metaanalizy wyników obu badań dla ocenianego punktu końcowego otrzymano wynik istotny statystycznie (p=0,0052) na korzyść INFB-1b: HR=0,79 (95% CI: 0,66; 0,93). A zatem względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 21% w porównaniu do tego ryzyka względnego w grupie pacjentów leczonych placebo.

Poniżej w tabeli zebrano obliczone przez autorów publikacji *post-hoc* (Kappos 2004) wartości parametrów HR dla obu badań oraz policzone w wyniku metaanalizy tych badań zarówno dla populacji ITT jak i populacji pacjentów z SPMS z rzutami oraz populacji docelowej – pacjenci z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 (w czasie 2 lat przed włączeniem do badania).

Tabela 10. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR); INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Populacja	HR (95% CI) [^]			P (test heterogeniczności)	P (dla metaanalizy)	GRADE
	EU-SPMS 1998	NA-SPMS 2004	Metaanaliza			
ITT	0,70 (0,55; 0,88)	0,93 (0,71; 1,22)	0,79 (0,66; 0,93)	0,1123	0,0076	Wysoka
SPMS z rzutami*	0,68 (0,52; 0,90)&	0,75 (0,50; 1,12)&&	0,70 (0,56; 0,88)	0,7014	0,0024	#Wysoka
SPMS z rzutami oraz zmianą EDSS>1*	0,44 (0,26; 0,78) ^{^^}	0,60 (0,37; 0,98) ^{**}	0,53 (0,37; 0,78)	0,4131	0,0006	#Wysoka

[^]Dane zaczerpnięte z analizy *post-hoc* zaczerpnięte z publikacji Kappos 2004 [20];

^{*}W okresie 2 lat przed włączeniem do badania;

^{^^} (dane nadesłane przez firmę zlecającą) [21];

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

** (dane nadesłane przez firmę zlecającą) [21];

Nie zachowana analiza ITT;

& (dane nadesłane przez firmę zlecającą) [21];

&& (dane nadesłane przez firmę zlecającą) [21]

Powyższe wyniki z metaanaliz przedstawionych w publikacji Kappos 2004 wskazują, iż zarówno dla populacji ITT, jak i dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami, a także SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 (wyjściowo) względne ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności wykazuje znamienność statystyczną i kliniczną na korzyść ocenianej interwencji - INFB-1b (p od 0,0006 do 0,0076). Względne ryzyko wystąpienia omawianego punktu końcowego w analizowanej populacji pacjentów z rzutami oraz zmianą EDSS >1 wynosi 0,53 (95% CI: 0,37; 0,78), co oznacza, że ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 47% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora. Wynik dla analizowanej populacji docelowej jest znamienny klinicznie.

5.6.1.2. Potwierdzona progresja niepełnosprawności

Autorzy badań zaprezentowali liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano potwierdzoną progresję niepełnosprawności w całym okresie obserwacji do 3 lat. W obu badaniach potwierdzona progresja niepełnosprawności była zdefiniowana jako wzrost w skali EDSS o co najmniej 1 punkt (0,5 punkta w przypadku, gdy wyjściowe EDSS wynosiło 6,0 – 6,5), co było potwierdzone (w odstępie co najmniej 70 dni) – w próbie EU-SPMS 1998 na kolejnej wizycie 3 miesiące później, a w próbie NA-SPMS 2004 na dwóch kolejnych wizytach w okresie ≥6 miesięcy od wystąpienia progresji.

Szczegółowe dane wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w danym okresie obserwacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Potwierdzona progresja niepełnosprawności							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	140 (38,9)	0,75 (0,60; 0,93)	0,84 (0,73; 0,96)	15 (9; 61)	Wysoka
	PL	358	178 (49,8)				
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	101 [^] (32)				Wysoka
	PL	308	105 [^] (34)				
Wynik metaanalizy		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 0,75 (95% CI = 0,60; 0,93) Z test p (theta=1)=0,0099					
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 2,2285 (df = 1) p = 0,1355 I ² (inconsistency) = 55,13%					
GRADE		Wysoka					

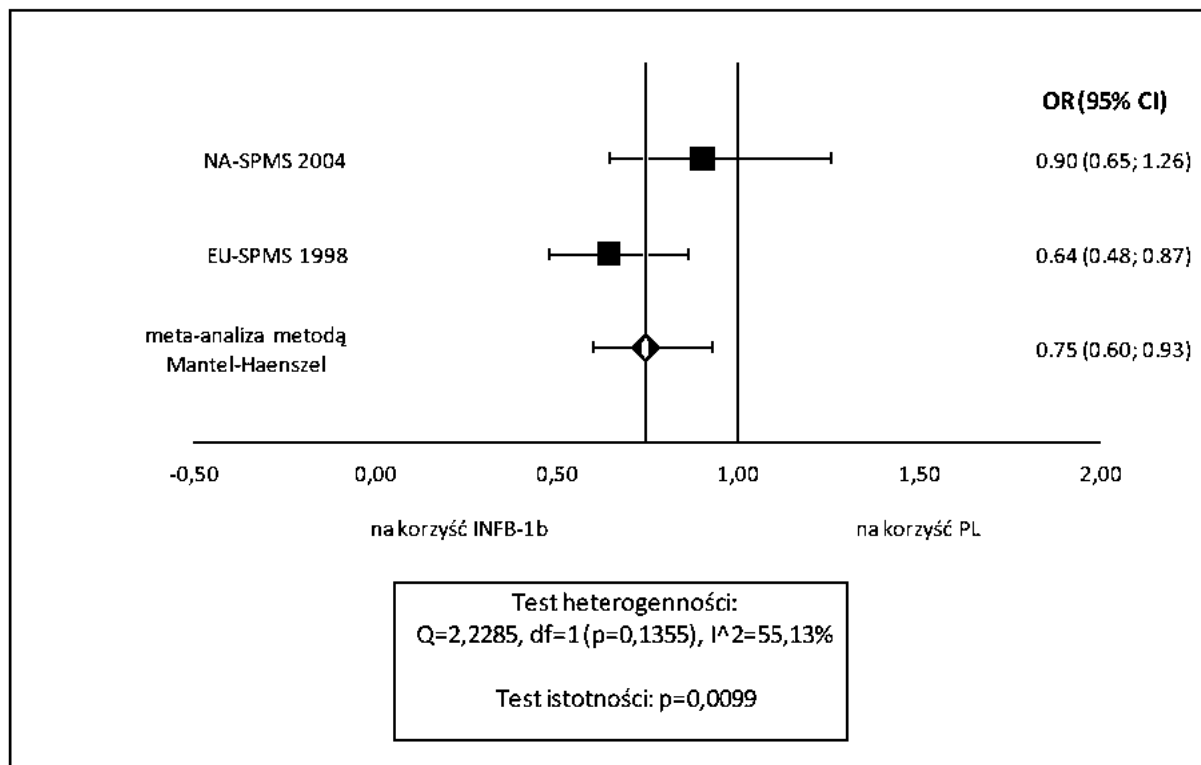
[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż w badaniu europejskim odnotowano istotnie wyższe częstości wystąpienia potwierdzonej progresji u pacjentów w grupie PL (ok. 50%) w porównaniu z aktywną interwencją – INFB-1b (39%) w okresie do 3 lat. Jednak w drugim badaniu (NA-SPMS 2004) odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby są zbliżone w obu ramionach w podobnym okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których odnotowano potwierdzoną progresję niepełnosprawności dla porównania INFB-1b vs PL w okresie do 3 lat.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Wykres 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła progresja niepełnosprawności; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności wynosi 0,75 (95% CI: 0,60; 0,93), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 75% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść INFB-1b (p=0,0099). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [15 (95% CI: 9; 61)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Dodatkowo w badaniu EU-SPMS 1998 autorzy przedstawili również dane dla subpopulacji pacjentów, którzy w okresie 2 lat przed włączeniem do badania mieli rzuty.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 12. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności dla populacji pacjentów z SPMS z rzutami (w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania); INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Potwierdzona progresja niepełnosprawności							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	245	94 (38,4)	0,63 (0,44; 0,89)	0,77 (0,63; 0,94)	9 (5; 36)	Wysoka#
	PL	257	128 (49,8)				

#nie zachowana analiza ITT

Na podstawie powyższych danych dotyczących populacji SPMS z rzutami odnotowano istotnie wyższe częstości wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie PL (ok. 50%) w porównaniu do grupy INFB-1b (ok. 38%). Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 0,63 (95% CI: 0,44; 0,89) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. A zatem szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności (potwierdzonej 3 miesiące później) w grupie INFB-1b stanowi 63% analogicznej szansy w grupie PL. Obliczony parametr RR wynosi 0,77 (95% CI: 0,63; 0,94), a więc ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie ocenianej interwencji stanowi 77% tego ryzyka w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 36) i oznacza, że należy leczyć dodatkowo 9

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

pacjentów INFB-1b, zamiast PL, aby uniknąć jednego dodatkowego wystąpienia potwierdzonej progresji choroby. Wynik ten wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obliczonej różnicy.

5.6.1.3. Czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego

Autorzy badania *EU-SPMS 1998* prezentują również wyniki dla punktu końcowego: czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (ang. *time to becoming wheelchair-bound*), który zdefiniowano jako czas do osiągnięcia EDSS ≥ 7 punktów w analizowanym okresie obserwacji.

W poniższej tabeli zestawiono oszacowane prawdopodobieństwa nieosiągnięcia progresji choroby (EDSS ≥ 7), na podstawie których obliczono czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego.

Tabela 13. Oszacowane prawdopodobieństwa nieosiągnięcia progresji EDSS ≥ 7 ; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*)

Badanie	Interwencja	N	1 rok	2 rok	3 rok
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	0,96	0,89	0,77
	PL	358	0,90	0,81	0,66
Poziom istotności, p			0,0129	0,0094	0,0133
GRADE		Średnia ^A			

^ANieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

Autorzy na podstawie oszacowań tablic przeżycia stwierdzają, iż oceniany czas do wystąpienia punktu końcowego był znacząco opóźniony - opóźnienie do 9 miesięcy w grupie INFB-1b vs PL (różnica wykazuje znamienność statystyczną od 12 miesiąca).

5.6.1.4. Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego

Jedynie w badaniu *EU-SPMS 1998* autorzy oceniali liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem przez pacjentów wózka inwalidzkiego (EDSS ≥ 7) w analizowanym okresie obserwacji.

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego.

Tabela 14. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS ≥ 7); INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS≥ 7)							
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	60 (16,7)	0,61 (0,43; 0,89)	0,68 (0,51; 0,91)	13 (8; 50)	Wysoka
	PL	358	88 (24,6)				

Wynik otrzymanego ilorazu szans (OR = 0,61 (95% CI: 0,43; 0,89)) wskazuje na istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji w porównaniu z PL. A zatem szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego w grupie INFB-1b stanowi 61% tej szansy w grupie komparatora. Obliczony parametr RR wynosi 0,68 (95% CI: 0,51; 0,91), co oznacza zmniejszenie ryzyka wystąpienia omawianego punktu końcowego o 32% w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy placebo. Oszacowany parametr NNT [13 (95% CI: 8; 50)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną otrzymanej różnicy.

5.6.1.5. Punkty w skali EDSS

Dodatkowo autorzy obu badań prezentują wyniki dla średniej zmiany liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowej w okresie obserwacji do 3 lat.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Poniżej w tabeli zebrano dane wraz z obliczonymi wartościami MD

Tabela 15. Średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS względem *baseline* wraz z obliczoną różnicą średnich zmian; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana* [pkt]	MD (95% CI) [pkt]	p	GRADE
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	0,47	-0,13 (-0,25; -0,01)	0,0299	Wysoka
	PL	358	0,60			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	0,53	-0,09 (-0,46; 0,28)	0,634	Wysoka
	PL	308	0,62			
Wynik metaanalizy		Fixed effects WMD Pooled effect size WMD = -0,13 (95% CI = -0,24; -0,01) Z test p (theta=1)=0,0268				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,0407 (df = 1) p = 0,8401 I ² (inconsistency) = 0,0%				
GRADE		Wysoka				

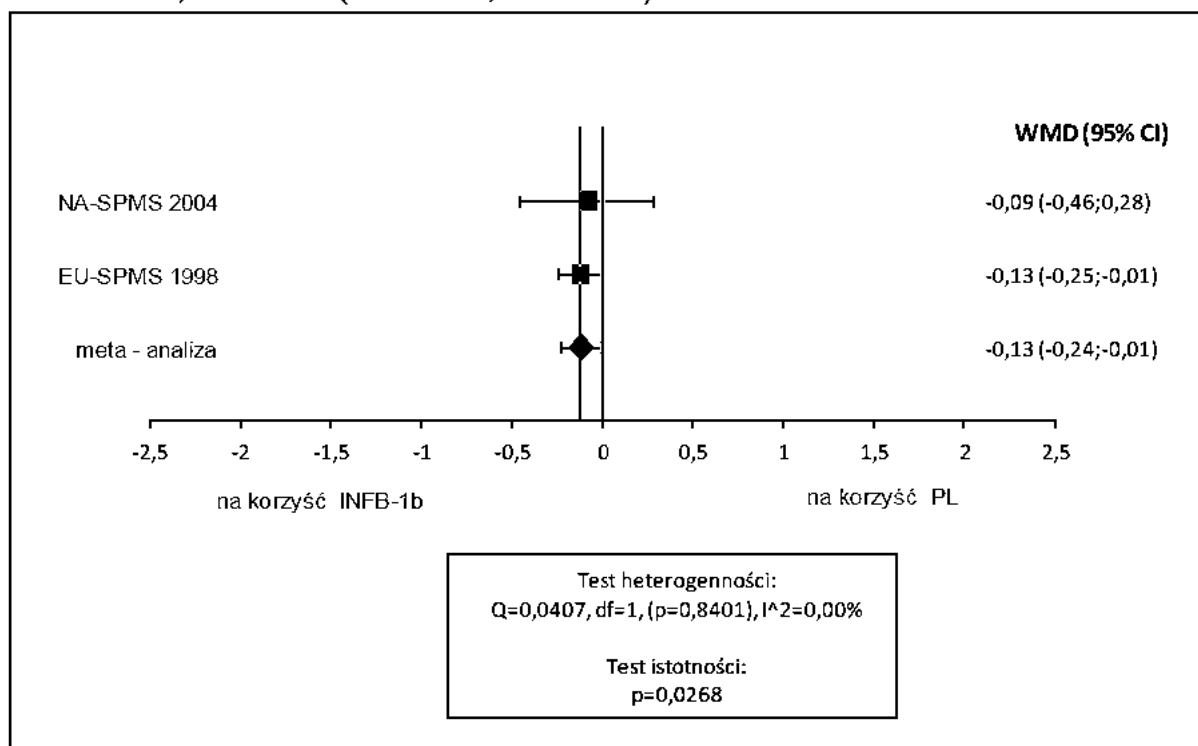
^aObliczono na podstawie dostępnych danych;

*zmiana względem wartości wyjściowych EDSS;

Jak można zauważyć na podstawie powyższych wyników, średnia zmiana liczby punktów względem wartości wyjściowych zarówno w badaniu EU-SPMS 1998, jak i NA-SPMS 2004 jest większa w grupie placebo. Istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji odnotowano jedynie w badaniu europejskim (p=0,0299).

Poniżej przedstawiono wynik metaanalizy dwóch włączonych prób klinicznych dla porównania INFB-1b vs PL w okresie obserwacji do 3 lat.

Wykres 2. Metaanaliza (fixed effects WMD) średnich zmian liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowych w okresie do 3 lat; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian liczby punktów w skali EDSS wynosi -0,13 (95% CI: -0,24; -0,01) i jest znamienne statystycznie na korzyść INFB-1b (p=0,0268). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Cochrane Q = 0,0407, df=1, p=0,8401).

5.6.2. Aktywność rzutowa

Odnośnie analizowanych w niniejszym raporcie punktów końcowych dotyczących aktywności rzutowej autorzy włączonych prób klinicznych (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) oceniali: roczny wskaźnik rzutów (ARR ang. *annual relapse rate*), czas do wystąpienia pierwszego rzutu, niewystąpienie rzutu, odsetek pacjentów z ciężkimi lub umiarkowanymi rzutami. Ponadto autorzy próby NA-SPMS 2004 oceniali inne punkty końcowe związane z aktywnością rzutową, które z uwagi na mniejsze znaczenie nie zostały uwzględnione w analizie tj. czas trwania rzutu/pacjenta, rozkład ciężkości rzutów wśród pacjentów z rzutami, liczba rzutów przypadająca na pacjenta, liczba dni spędzonych na rzucie/pacjenta.

5.6.2.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Autorzy obu włączonych badań przedstawili wyniki dla średniego rocznego wskaźnika rzutów (ARR) ocenianego w okresie obserwacji do 3 lat ogółem. Dodatkowo w próbie europejskiej podano dane odnośnie poszczególnych ARR dla 1, 2 i 3 roku. Natomiast w próbie NA-SPMS 2004 dodatkowo przedstawiono dane dla rocznego wskaźnika ciężkich lub umiarkowanych rzutów.

Poniżej w tabeli zebrano dane dla tego punktu końcowego wraz z obliczonymi średnimi różnicami końcowych ARR.

Tabela 16. Średni roczny wskaźnik rzutów ogółem wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	Średni ARR	MD (95% CI)	p	GRADE
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	0,44	-0,20 (-0,31; -0,09)	0,0002	Wysoka
	PL	358	0,64			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	0,16	-0,12 (-0,21; -0,03)	0,009	Wysoka
	PL	308	0,28			
Wynik metaanalizy		Fixed effects WMD Pooled effect size WMD = -0,15 (95% CI = -0,22; -0,09) Z test p (theta=1) < 0,0001				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 1,2793 (df = 1) p = 0,2580 I ² (inconsistency) = 21,83%				
GRADE		Wysoka				

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Jak można zauważyć na podstawie powyższych wyników, średni ARR zarówno w badaniu EU-SPMS 1998, jak i NA-SPMS 2004 jest znacznie mniejszy w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy PL. Autorzy badań podają, iż średni roczny wskaźnik rzutów w grupie interferonu beta-1b został ogółem zmniejszony o ok. 30% (EU-SPMS 1998) i o 43% (NA-SPMS 2004) względem placebo. Jak wiadomo z upływem czasu (wzrostem zaawansowania choroby) oceniany parametr (ARR) maleje w obu grupach. W badaniu europejskim, zwrócono uwagę na to, iż ARR w obu grupach zmniejsza się z roku na rok podtrzymując efekt leczenia INFB-1b. Dane dla ARR w kolejnych latach przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 17. Średni roczny wskaźnik rzutów dla 1, 2 i 3 roku wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

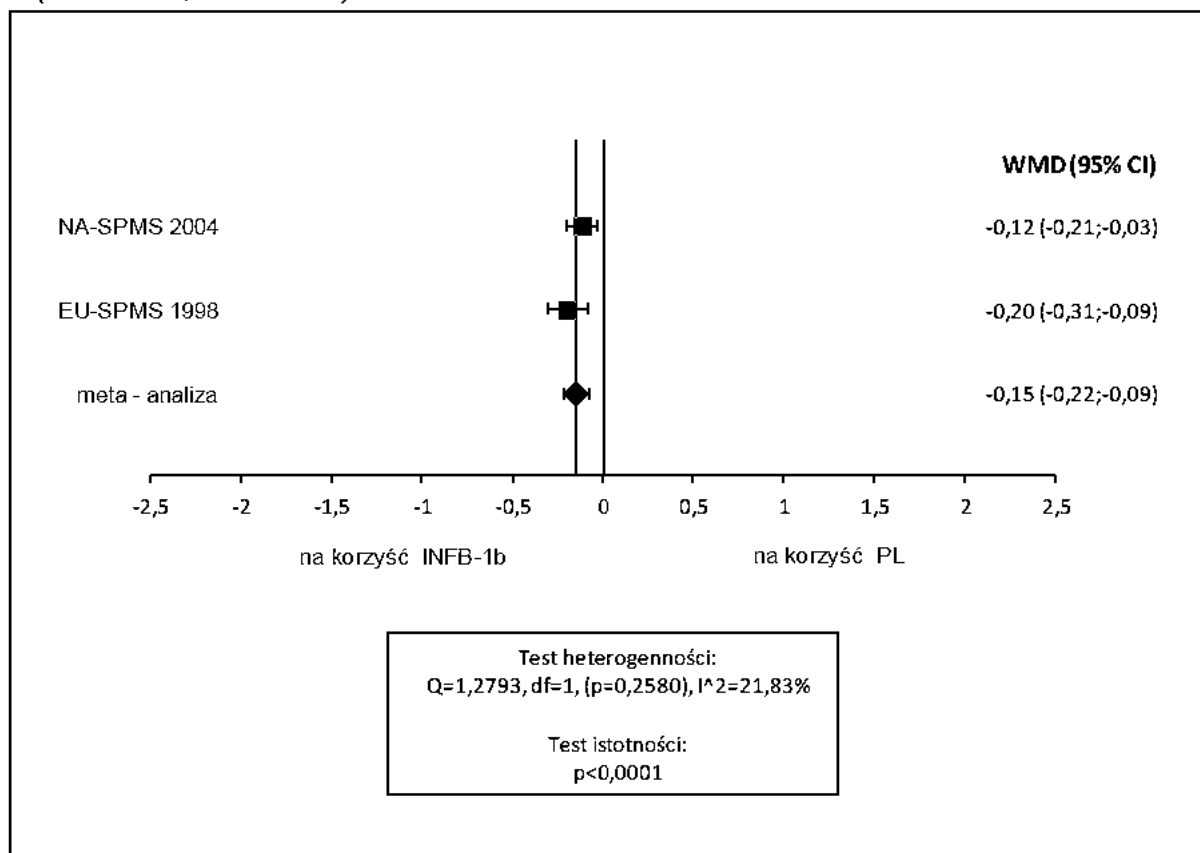
Badanie	Interwencja	N	Średni ARR	MD (95% CI)	p	GRADE
1 rok						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	0,57	-0,25 (-0,44; -0,06)	0,0095	Wysoka
	PL	358	0,82			
2 rok						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	0,35	-0,12 (-0,22; -0,02)	0,0201	Wysoka
	PL	358	0,47			

3 rok						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	0,24	-0,11 (-0,26; 0,04)	0,1624	Wysoka
	PL	358	0,35			

Jak widać na podstawie powyższych danych, dla pierwszego i drugiego roku otrzymano wynik istotny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (odpowiednio MD (1 rok) = -0,25 (95% CI: -0,44; -0,06) oraz MD (2 rok) = -0,12 (95% CI: -0,22; -0,02)), natomiast dla trzeciego roku nie odnotowano znamienności statystycznej wyniku (p=0,1624).

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników średniego ARR ogółem (z okresu obserwacji do 3 lat) dla porównania INFB-1b vs PL na podstawie dwóch włączonych badań (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004).

Wykres 3. Metaanaliza (fixed effects WMD) średniego rocznego wskaźnika rzutu ogółem w okresie do 3 lat; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych (ARR ogółem) wynosi -0,15 (95% CI: -0,22; -0,09) i jest znamienna klinicznie i statystycznie na korzyść INFB-1b (p<0,0001). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Cochrane Q = 1,2793, df=1, p=0,2580).

Poniżej zestawiono dane dla rocznego wskaźnika ciężkich lub umiarkowanych rzutów ocenianych przez lekarza z badania NA-SPMS 2004 dla 3 letniego okresu obserwacji.

Tabela 18. Średni roczny wskaźnik ciężkich lub umiarkowanych rzutów (ARR_{CU}) wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	Średni ARR _{CU}	MD (95% CI)	p	GRADE
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	0,10	-0,09 (-0,17; -0,01)	0,022	Średnia [^]
	PL	308	0,19			

[^]nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Obliczona różnica średnich końcowych rocznego wskaźnika ciężkich lub umiarkowanych rzutów wynosi -0,09 (95% CI: -0,17; -0,01) i wykazuje znamienność statystyczną ($p=0,022$) i kliniczną na korzyść analizowanej interwencji (INFB-1b).

5.6.2.2. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu

Zarówno w badaniu *EU-SPMS 1998*, jak i *NA-SPMS 2004* oceniano czas do wystąpienia pierwszego rzutu w dniach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera w okresie obserwacji do 3 lat. W pracy *NA-SPMS 2004* autorzy podają, iż wynik jest podany w postaci mediany jako czas do 30% kwantyla dla wystąpienia rzutu.

Poniżej zestawione dane dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 19. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu wraz z podaną istotnością statystyczną; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*, *NA-SPMS 2004*)

Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu [dni]	p	GRADE
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	644	0,0030	Wysoka
	PL	358	403		
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	1051	0,010	Wysoka
	PL	308	487		

Na podstawie danych podanych w publikacjach, w obu badaniach czas do wystąpienia pierwszego rzutu był znacznie wydłużony w grupie analizowanej interwencji (mediana wynosiła 644 dni vs 403 dni dla porównania INFB-1b vs PL w badaniu *EU-SPMS 1998* oraz 1051 dni vs 487 dni w badaniu *NA-SPMS 2004*). W obu badaniach różnice pomiędzy grupami INFB-1b vs PL były znamienne statystycznie (p wynosiło od 0,003 do 0,01).

5.6.2.3. Niewystąpienie rzutu

W obu badaniach (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) oceniano również liczby i odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutu (niewystąpienie rzutu) w czasie trwania badania (do 3 lat). Szczegółowe dane zebrano poniżej w tabeli.

Tabela 20. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans niewystąpienia rzutu; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998*, *NA-SPMS 2004*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Niewystąpienie rzutu							
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	166 (46,1 [^])	1,46 (1,17; 1,83)	1,18 (1,07; 1,30)	12 (8; 28)	Wysoka
	PL	358	134 (37,4 [^])				
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	226 (71)	1,46 (1,17; 1,83)	1,18 (1,07; 1,30)	12 (8; 28)	Wysoka
	PL	308	192 (62)				
Wynik metaanalizy		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 1,46 (95% CI = 1,17; 1,83) Z test p ($\theta=1$)=0,0008					
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,0437 (df = 1) p = 0,8344 I^2 (inconsistency) = 0,0%					
GRADE		Wysoka					

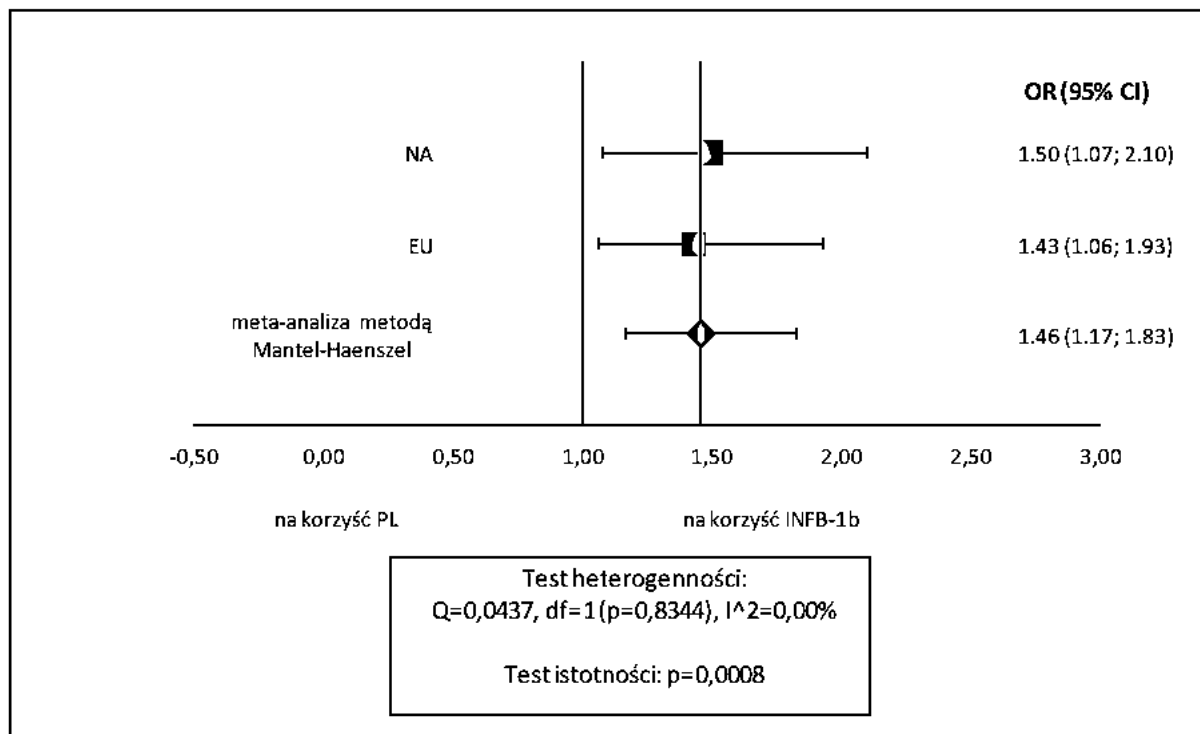
[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Na podstawie powyższych danych widać, iż częstość niewystąpienia rzutu w okresie do 3 lat trwania badania jest istotnie większa u pacjentów w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy PL zarówno w badaniu europejskim (46,1% vs 37,4%), jak i w badaniu *NA-SPMS 2004* (71% vs 62%).

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników dwóch włączonych badań dla niewystąpienia rzutu w okresie do 3 lat dla porównania INFB-1b vs PL.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Wykres 4. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których nie wystąpiły rzuty; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań, iloraz szans niewystąpienia rzutu dla porównania INFB-1b vs PL w analizowanym okresie obserwacji wynosi 1,46 (95% CI: 1,17; 1,83). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,0008) na korzyść INFB-1b. A zatem szansa niewystąpienia rzutu w grupie INFB-1b jest 1,46 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr RB (*relative benefit*) wynosi 1,18 (95% CI: 1,07; 1,30) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji. Oznacza to, że korzyść niewystąpienia rzutu w grupie INFB-1b jest 1,18 razy wyższa od analogicznej korzyści w grupie kontrolnej. Parametr NNT wynosi 12 (95% CI: 8; 28), co oznacza, iż należy leczyć dodatkowo 12 pacjentów INFB-1b zamiast PL aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek niewystąpienia rzutów okresie do 3 lat. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

5.6.2.4. Ciężkie lub umiarkowane rzuty

W badaniach EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004 oceniano również liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub umiarkowane rzuty w okresie obserwacji do 3 lat w ocenie lekarza prowadzącego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich lub umiarkowanych rzutów; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Ciężkie lub umiarkowane rzuty							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	157 (43,6)	0,66 (0,53; 0,83)	0,78 (0,68; 0,90)	11 (8; 25)	Wysoka
	PL	358	190 (53,1)				
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	66 (21)	0,66 (0,53; 0,83)	0,78 (0,68; 0,90)	11 (8; 25)	Wysoka
	PL	308	91 (30)				
Wynik metaanalizy		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 0,66 (95% CI = 0,53; 0,83) Z test p (theta=1)=0,0004					

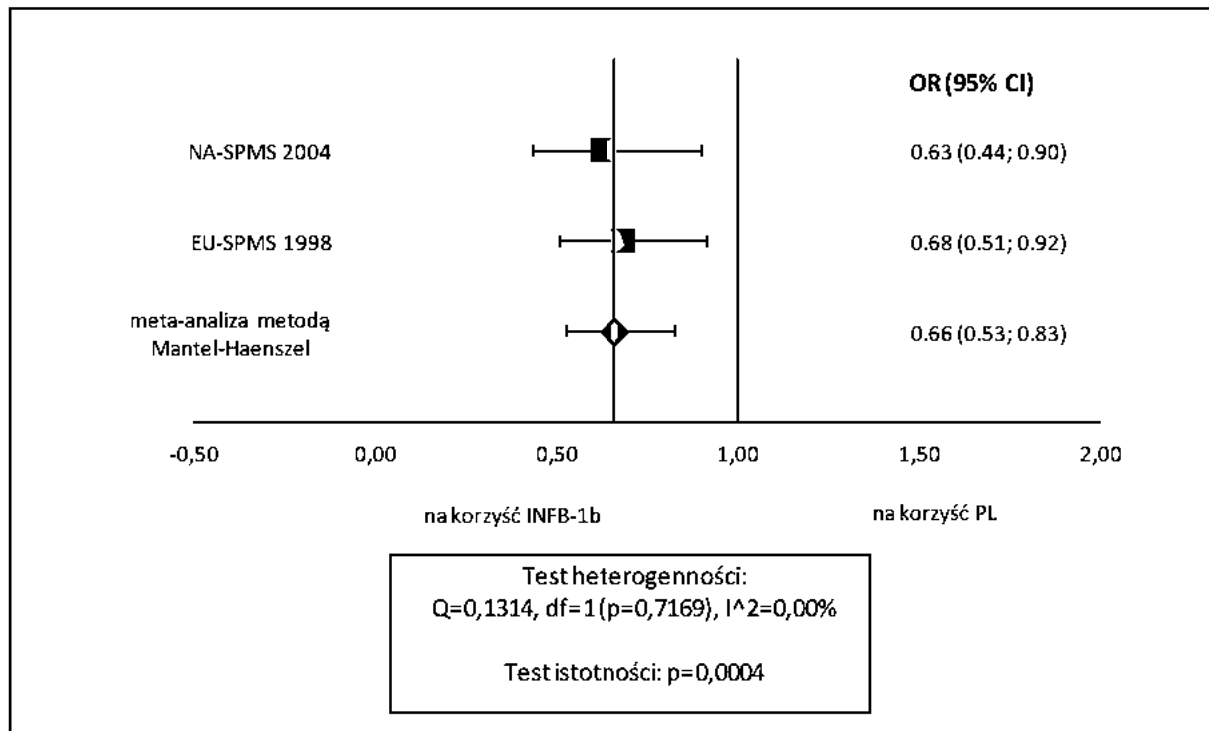
Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,1314 (df = 1) p = 0,7169 I ² (inconsistency) = 0,0%					
GRADE		Wysoka					

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w grupie analizowanej interwencji odnotowano istotnie mniejszą częstość wystąpienia ciężkich lub umiarkowanych rzutów w porównaniu do grupy PL (43,6% vs 53,1% w badaniu europejskim oraz 21% vs 30% w badaniu amerykańskim) w analizowanym okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 dla wspólnego punktu końcowego (wystąpienie ciężkich lub umiarkowanych rzutów) dla okresu obserwacji do 3 lat.

Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub umiarkowane rzuty; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz szans wystąpienia ciężkich lub umiarkowanych rzutów dla porównania INFB-1b vs PL w analizowanym okresie obserwacji wynosi 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,0004) na korzyść INFB-1b. A zatem szansa wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w grupie INFB-1b stanowi 66% analogicznej szansy w grupie PL. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr RR (*relative risk*) wynosi 0,78 (95% CI: 0,68; 0,90) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji. Oznacza to, że ryzyko wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w grupie INFB-1b stanowi 78% analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej. Parametr NNT wynosi 11 (95% CI: 8; 25), co oznacza, iż należy leczyć dodatkowo 11 pacjentów INFB-1b zamiast PL aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w okresie do 3 lat. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

5.6.3. Zmiany w obrazie MRI

W analizowanych eksperymentach (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) analizowano punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI mózgu: zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych względem wartości wyjściowych ocenianych rocznie oraz nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI wzmacnianym gadolinem ocenianych miesięcznie.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

5.6.3.1. Zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI

W badaniach włączonych do niniejszego przeglądu oceniano średnie bezwzględne i procentowe zmiany objętości (EU-SPMS 1998) lub powierzchni (NA-SPMS 2004) zmian demielinizacyjnych uwidocznionych w obrazach T2-zależnych magnetycznego rezonansu w analizowanym okresie obserwacji (do 3 lat). Badanie MRI było dokonywane u pacjentów co roku.

Autorzy badania europejskiego odnotowali znaczące zmniejszenie się średniej objętości zmian T2 MRI w grupie interferonu beta-1b ($p < 0,0001$). W grupie PL zaobserwowano 8% zwiększenie się średniej objętości tych zmian, a w grupie INFB-1b 5% zmniejszenie się średniej objętości zmian w obrazie T2-zależnym MRI w analizowanym okresie obserwacji (*interim analysis*).

Szczegółowe dane (EU-SPMS 1998) dla kolejnych rocznych ocen bezwzględnych i procentowych zmian objętości defektów (objętości zmian demielinizacyjnych, TLV) w obrazie T2 zależnym MRI względem wartości wyjściowych dla 3 lat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Roczna analiza MRI: Bezwzględne i procentowe średnie zmiany TLV względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich zmian; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998) [15]

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	Mediana**	GRADE
Bezwzględne zmiany TLV względem baseline [cm³]: rok 1*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-1,22 (4,19)	-2,53 (-3,20; -1,86)	-0,77	Wysoka#
	PL	344	1,31 (4,82)		0,30	
Bezwzględne zmiany TLV względem baseline [cm³]: rok 2*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-1,53 (5,99)	-3,83 (-4,85; -2,81)	-1,06	Wysoka#
	PL	344	2,30 (7,58)		0,40	
Bezwzględne zmiany TLV względem baseline [cm³]: rok 3*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-0,61 (7,32)	-4,87 (-6,09; -3,65)	-0,73	Wysoka#
	PL	344	4,26 (8,97)		1,79	
Bezwzględne zmiany TLV względem baseline [cm³]: ostatnia wizyta*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-0,73 (6,99)	-4,89(-6,09; -3,69)	-0,74	Wysoka#
	PL	344	4,16 (8,94)		1,70	
Procentowe zmiany TLV względem baseline [%]: rok 1*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-3,71 (17,12)	-7,31 (-9,66; -4,96)	-4,94	Wysoka#
	PL	344	3,60 (14,31)		1,64	
Procentowe zmiany TLV względem baseline [%]: rok 2*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-4,77 (24,97)	-12,54 (-16,14; -8,94)	-6,92	Wysoka#
	PL	344	7,77 (23,31)		2,42	
Procentowe zmiany TLV względem baseline [%]: rok 3*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-1,61 (25,75)	-17,62 (-22,01; -13,23)	-5,24	Wysoka#
	PL	344	16,01 (32,68)		10,98	
Procentowe zmiany TLV względem baseline [%]: ostatnia wizyta*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-2,14 (24,57)	-17,51 (-21,71; -13,31)	-5,34	Wysoka#
	PL	344	15,37 (31,30)		9,67	

*Dane zaczerpnięte z publikacji Miller 1999 [15]

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

#Nie zachowana analiza ITT;
**p<0,0001

Widoczne jest, iż w każdym roku obserwuje się redukcję średnich zmian TLV względem wartości wyjściowych w grupie INFB-1b, natomiast zwiększenie tych zmian w grupie PL. Wszystkie obliczone na podstawie wyników europejskiego badania różnice średnich zmian TLV względem wartości wyjściowych są znamienne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji. Różnica średnich bezwzględnych zmian TLV względem baseline dla ostatniej wizyty wynosi -4,89(95% CI: -6,09; -3,69), a różnica procentowych zmian dla tego punktu końcowego wynosi -17,51 (95% CI: -21,71; -13,31) i jest znamienne statystycznie na korzyść INFB-1b (p<0,0001).

W badaniu NA-SPMS 2004 przeprowadzono ocenę powierzchni zmian w obrazie T2 zależnym rocznego MRI w okresie obserwacji do 3 lat. Zmiany bezwzględne i procentowe powierzchni zmian demielinizacyjnych względem wartości wyjściowych przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 23. Roczna analiza MRI: Bezwzględne i procentowe średnie zmiany powierzchni zmian względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich zmian dla okresu do 3 lat; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana	Mediana	p	GRADE
Bezwzględna zmiana powierzchni zmian T2 MRI względem baseline [cm²]						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	1,07	0,04	<0,001	Średnia [^]
	PL	308	6,37	2,34		
Procentowa zmiana powierzchni zmian T2 MRI względem baseline [%]						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	5,6	0,4	<0,001	Średnia [^]
	PL	308	15,9	10,9		

[^]nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych

Jak można zauważyć z powyższych danych w ocenie średnich zmian powierzchni defektów w obrazie T2 MRI efekt leczenia INFB-1b był znamienny. Obserwuje się istotnie większe zwiększenie powierzchni zmian w grupie placebo w porównaniu do grupy INFB-1b. Z uwagi na brak wartości SD (SE) i nieprecyzyjne podanie wartości p niemożliwe było dokładne obliczenie MD wraz z podaniem przedziału ufności. Jednak widać, iż różnica średnich bezwzględnych zmian powierzchni zmian T2 MRI względem wartości wyjściowych wynosi 5,3, natomiast różnica średnich procentowych zmian wynosi 10,3 i jest znamienne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (p<0,001).

W pracy Kappos 2004 [20] autorzy porównali wyniki obu badań dla mediany procentowej zmiany defektów (zmian demielinizacyjnych) względem wartości wyjściowych w obrazie T2-zależnym MRI. Wyniki dla porównania INFB-1b vs PL wynosiły -6,91 vs 2,96 (EU-SPMS 1998) oraz 0,42 vs 10,9 (NA-SPMS 2004). Autorzy komentują, iż leczenie interferonem beta-1b w obu próbach klinicznych było równie efektywne w zmniejszeniu się aktywności choroby w pomiarach MRI.

5.6.3.2. Nowe aktywne zmiany/brak zmian w obrazie MRI

W badaniu EU-SPMS 1998 (Miller 1999 [15]) przedstawiono kumulacyjne liczby nowych lub powiększających się zmian obliczonych od wartości wyjściowych dla pacjentów z rocznym skanem MRI dla 1, 2 i 3 roku.

Szczegółowe dane dla 3 roku przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Roczna analiza MRI: kumulacyjna średnia liczba nowych lub powiększających się zmian względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich ; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998) □

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Mediana**	GRADE
Kumulacyjna liczba nowych lub powiększających się zmian względem baseline: rok 3*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	350	3,77 (7,47)	-5,05 (-6,48; -3,62)	1,5	Wysoka#
	PL	345	8,82 (11,3)		5,0	

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

#Nie zachowana analiza ITT;

*Dane zaczerpnięte z publikacji Miller 1999 [15];

**p<0,0001

Istotnie większa liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 zależnym MRI była obserwowana w grupie PL w porównaniu do grupy leczonej interferonem beta-1b. Średnia i mediana zmniejszenia liczby nowych lub powiększających się zmian w grupie INFB-1b vs PL wynosiły odpowiednio 57% i 70% podczas 3 letniego okresu obserwacji. Otrzymana różnica średnich dla kumulacyjnych liczb nowych lub powiększających się zmian liczonych od wartości wyjściowej wynosi -5,05 (95% CI: -6,48; -3,62) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (INFB-1b) (p<0,0001).

W publikacji Miller 1999 podano również dane na temat odsetka pacjentów z aktywnymi zmianami i bez tych zmian dla obu grup terapeutycznych dla 3 letniego okresu obserwacji. Wszystkie dane zestawiono poniżej w tabeli.

Tabela 25. Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia/niewystąpienia aktywnych zmian w obrazie T2 zależnym MRI; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR/RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Aktywne zmiany w obrazie T2 MRI*							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	350	225 (64,3)	0,35 (0,24; 0,50)	0,77 (0,70; 0,84)	6 (4; 8)	Wysoka#
	PL	345	289 (83,8)				
Brak aktywnych zmian w obrazie T2 MRI*							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	350	125 (35,7)	2,87 (2,00; 4,11)	2,20 (1,67; 2,91)	6 (4; 8)	Wysoka# ^A
	PL	345	56 (16,2)				

#Nie zachowana analiza ITT;

^ASilny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RB>2;

*Dane zaczerpnięte z publikacji Miller 1999 [15];

W badaniu europejskim obserwowano mniejsze odsetki pacjentów z aktywnymi zmianami, a więc także mniejsze odsetki pacjentów bez aktywnych zmian w obrazie T2 MRI ocenianym rocznie w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy PL w 3 letnim okresie obserwacji. Obliczone ilorazy szans dla ww. uzupełniających się punktów końcowych wykazały znamienności statystyczne na korzyść analizowanej interwencji. A zatem szansa wystąpienia aktywnych zmian w obrazie MRI mózgu w grupie INFB-1b stanowi 35% tej szansy w grupie PL. I odpowiednio szansa niewystąpienia aktywnych zmian w obrazie MRI w grupie ocenianej interwencji jest 2,87 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie placebo. Korzyść względna braku aktywnych zmian w obrazie MRI wynosi 2,20 (95% CI: 1,67; 2,91) i wykazuje silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym i znamienność statystyczna na korzyść INFB-1b. Korzyść dla tego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest więc 2,2 razy wyższa od tej korzyści w grupie PL. Oszacowany parametr NNT [6 (95% CI: 4; 8)] wskazuje na istotność kliniczną uzyskanej różnicy.

W obu włączonych badaniach analizowano również nowe aktywne zmiany pojawiające się w obrazie MRI wzmacnianym kontrastem w mniejszych kohortach pacjentów, u których wykonywano badania MRI co miesiąc (125 pacjentów w badaniu EU-SPMS 1998 oraz 163 pts w badaniu NA-SPMS 2004).

Poniżej przedstawiono średnie liczby nowych aktywnych zmian w obrazie MRI dla okresu obserwacji 1-6 miesięcy oraz 19-24 miesięcy z badania EU-SPMS 1998 oraz roczny wskaźnik nowych aktywnych zmian z badania NA-SPMS 2004 dla 3 letniego okresu obserwacji.

Tabela 26. Średnia liczba nowych aktywnych zmian w obrazie MRI; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	średnia (SD)	MD (95% CI)	Mediana	p	GRADE
Okres obserwacji 1-6 miesięcy**							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	64	3,57 (10,24)	-6,67 (-11,02; -2,32)	0,0	<0,0001	Średnia#
	PL	61	10,24 (14,14)				

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Interwencja	N	średnia (SD)	MD (95% CI)	Mediana	p	GRADE
Okres obserwacji 19-24 miesięcy**							
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	64	1,55 (5,19)*	-5,53 (-8,58; -2,48)	0,0	0,0008	Średnia#
	PL	61	7,08 (11,05)*		2,0		
Roczny wskaźnik nowych aktywnych zmian: 3 lata**							
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	54 [^]	6,4	-12,30 (-20,42; -4,18)	bd	0,003 [^]	Średnia#
	PL	55 [^]	18,7				

*względem 18 miesięcy;

**Dane zaczerpnięte z publikacji *Miller 1999* [15];

#Nie zachowana analiza ITT;

[^]dane zaczerpnięte z raportu FDA (*Unger 2000*) [19]

Wyniki przedstawione wcześniej zostały również potwierdzone na podstawie danych dla mniejszej kohorty pacjentów, u których wykonano miesięczne skany MRI. Na podstawie danych z badania europejskiego możliwe było obliczenie różnicy średnich końcowych dla nowych aktywnych zmian dla dwóch ww. okresów obserwacji, która wyniosła -6,67 (95% CI: -11,02; -2,32) dla okresu od 1 do 6 miesiąca oraz -5,53 (95% CI: -8,58; -2,48) dla 19-24 miesiąca. Oba wyniki wykazują znamienności statystyczne na korzyść analizowanej interwencji, świadczące o istotnym zmniejszeniu się (o odpowiednio ok. 65% i ok. 78%) średniej kumulacyjnej liczby nowych zmian w obrazie MRI w grupie INFB-1b względem grupy komparatora. Dodatkowo autorzy odnotowali dla dwóch okresów obserwacji zmniejszenie się odpowiednio o średnio 67% i 88% kumulacyjnej liczby ciągłe aktywnych zmian w obrazie MRI w grupie analizowanej interwencji (dane z publikacji *Miller 1999*).

W pracy post-hoc *Kappos 2004* autorzy porównali dane z włączonych do niniejszej analizy dwóch prób klinicznych, dotyczące średniej liczby nowych zmian wzmocnionych gadolinem dla okresu 1-6 miesięcy (kohorta pacjentów z często wykonywanymi skanami MRI), które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Średnia liczba i % zmniejszenie się nowych zmian wzmocnianych gadolinem w obrazie MRI; INFB-1b vs PL (*EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004*)

Badanie	Interwencja	N	średnia	% redukcja	GRADE
Okres obserwacji 1-6 miesięcy**					
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	64	3,53	67%	Średnia#
	PL	61	10,63		
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	54 [^]	1,41	83%	Średnia#
	PL	55 [^]	8,40		

**Dane zaczerpnięte z publikacji *Kappos 2004* [20];

[^]dane zaczerpnięte z raportu FDA (*Unger 2000*) [19]

#nie zachowana analiza ITT;

Jak widać, w obu eksperymentach odnotowano istotne zmniejszenie się liczby nowych zmian wzmocnianych gadolinem w obrazie MRI wskutek leczenia interferonem beta-1b (67% i 83% odpowiednio w badaniu europejskim i amerykańskim), co potwierdza iż analizowana interwencja wpływa na redukcję akumulacji nowych zapalnych ognisk u pacjentów z SPMS, a w konsekwencji może korzystnie oddziaływać na progresję utrzymującej się niepełnosprawności neurologicznej oraz aktywności rzutowej. Dane dla późniejszego okresu obserwacji (19-24 miesięcy) potwierdzają utrzymywanie się tego korzystnego efektu terapii interferonem beta-1b w czasie.

5.6.4. Odpowiedź na leczenie

W analizie post-hoc do badania *EU-SPMS 1998* (*Kappos 2001* [17]), która oparta była na populacji ITT i zawierała wszystkie dane dla wszystkich pacjentów (ostateczne dane badania) oceniano także odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie uwzględniająca progresję niepełnosprawności oraz rzuty choroby.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Poniżej w tabeli zestawiono dane zaprezentowane w publikacji Kappos 2001 [17] odnośnie odpowiedzi na leczenie.

Tabela 28. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998 [17])

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Odpowiedź na leczenie: brak progresji niepełnosprawności							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	197 (54,7)	1,41 (1,05; 1,90)	1,19 (1,03; 1,37)	12 (7; 75)	Wysoka
	PL	358	165 (46,1)				
Odpowiedź na leczenie: brak rzutów							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	153 (42,5)	1,30 (0,96; 1,75)	-	-	Wysoka
	PL	358	130 (36,3)				
Odpowiedź na leczenie: brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	191 (53,1)	1,38 (1,03; 1,85)	1,18 (1,02; 1,37)	13 (7; 126)	Wysoka
	PL	358	161 (45,0)				
Odpowiedź na leczenie: brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	85 (23,6)	1,39 (0,97; 2,00)	-	-	Wysoka
	PL	358	65 (18,2)				
Odpowiedź na leczenie: brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	107 (29,7)	1,52 (1,08; 2,13)	1,36 (1,06; 1,76)	13 (7; 64)	Wysoka
	PL	358	78 (21,8)				

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż wyższe częstości odpowiedzi na leczenie (różnie definiowanej) odnotowano wśród pacjentów leczonych interferonem beta-1b w porównaniu do placebo. Obliczone ilorazy szans, które wykazały istotność statystyczną dotyczyły odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności (OR = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90)), definiowanej jako brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat (OR = 1,38 (95% CI: 1,03; 1,85)) oraz definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów lub redukcja ARR (OR = 1,52 (95% CI: 1,08; 2,13)). Zatem szansa wystąpienia kolejno wymienionych wyżej punktów końcowych w grupie INFB-1b jest odpowiednio 1,41, 1,38 oraz 1,52 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Na podstawie obliczonych dla tych punktów końcowych parametrów RB można stwierdzić, że korzyść wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie INFB-1b jest odpowiednio 1,19, 1,18 i 1,36 razy wyższa od tej korzyści w grupie komparatora.

5.6.5. Jakość życia

W obu włączonych badaniach analizowano jakość życia pacjentów z SPMS w okresie obserwacji do 3 lat. W badaniu EU-SPMS 1998 analizowany punkt końcowy oceniano przy użyciu kwestionariusza SIP (ang. *Sickness Impact Profile*) w 1 dniu oraz w 6-cio miesięcznych odstępach czasowych, aż do ostatniej wizyty po 36 miesiącu. Natomiast w próbie klinicznej NA-SPMS 2004 jakość życia oceniano przy użyciu specyficznego narzędzia dla analizowanego schorzenia MSQLI (ang. *MS Quality of Life Inventory*) na początku badania oraz co roku, aż do jego zakończenia. W badaniu europejskim dodatkowo autorzy przedstawiają ocenę przeprowadzoną przez lekarza przy użyciu narzędzia GEMS (ang. *global evaluation of the neurologist's perceptions of change in terms of the limitations imposed on the patient's daily activities*) w celu porównania obu ocen – pacjenta i lekarza. W niniejszym raporcie nie oceniano niniejszego punktu końcowego, gdyż uznano, iż nie jest to powszechnie stosowane narzędzie do oceny jakości życia, i zostało stworzone na potrzeby europejskiego badania.

5.6.5.1. Jakość życia (SIP)

W badaniu EU-SPMS 1998 (publikacja Freeman 2001 [16]) autorzy przedstawiają wyniki dla oceny jakości życia wg. kwestionariusza SIP (ang. *Sickness Impact Profile*). Narzędzie SIP służy do indywidualnej oceny przez pacjenta

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

wpływu postępu choroby na życie codzienne chorego (wskaźniki zachowania). Kwestionariusz składa się z 136 pozycji zgrupowanych w 12 podskalach funkcjonowania, z których 3 dotyczą fizycznej sfery (lokomocja (*ambulation*), przemieszczanie się (*mobility*), higiena ciała i poruszanie się (*body care and movement*), 4 sfery psychospołecznej (interakcje społeczne (*social interaction*), komunikowanie się (*communication*), funkcje poznawcze (*alertness*), emocje (*emotional behavior*)), a pozostałe 5 niezależnych kategorii (sen i wypoczynek (*sleep and rest*), jedzenie (*eating*), praca (*work*), prowadzenie gospodarstwa domowego (*home management*), rekreacja i czas wolny (*recreation and pastimes*)). Zakres punktów wahał się od 0 do 100 punktów, gdzie 0 oznaczało najlepszą możliwą jakość życia, a 100 punktów – najgorszą jakość życia (najwyższy wskaźnik dysfunkcji). Wyniki przedstawiono jako liczby punktów ogółem (z wszystkich podskal) oraz osobno dla sfery fizycznej i osobno dla sfery psychospołecznej. Dodatkowo autorzy przeprowadzili analizę w podgrupach pacjentów, u których wystąpiła/niewystąpiła potwierdzona progresja niepełnosprawności, definiowana jako wzrost liczby punktów o co najmniej 1 w skali EDSS (0,5 punkta w przypadku, gdy wyjściowe EDSS wynosiło 6-6,5 punkta) potwierdzone w odstępie co najmniej 70 dni.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki odnośnie liczby punktów ogółem, dla sfery fizycznej oraz psychospołecznej dla pierwszej i ostatniej wizyty oraz zmiany liczby punktów otrzymanych w ostatniej wizycie względem wartości wyjściowych zarówno w całej populacji (niezachowana ITT) oraz w przedstawionych powyżej subpopulacjach pacjentów.

Poniżej w tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego w okresie obserwacji do 3 lat.

Tabela 29. Ocena jakości życia wg SIP: średnia liczba punktów początkowa, końcowa, zmiana liczby punktów względem baseline wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N _p	Średnia początkowa (SD) [pkt]	N _k	Średnia końcowa (SD) [pkt]	Średnia zmiana ^A SIP [95% CI]	MD (95% CI)	GRADE
Punkty SIP ogółem								
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	346	15,9 (9,2)	339	0,4 (8,7)	-15,50 (-16,84; -14,16)	-1,20 (-3,11; 0,71)	Wysoka
	PL	339	16,1 (8,8)	332	1,8 (9,2)	-14,30 (-15,66; -12,94)		
Punkty SIP: sfera fizyczna								
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	346	18,5 (11,2)	339	1,9 (11,1)	-16,60 (-18,27; -14,93)	-1,80 (-4,22; 0,62)	Wysoka
	PL	339	18,7 (10,9)	332	3,9 (12,2)	-14,80 (-16,55; -13,05)		
Punkty SIP: sfera psychospołeczna								
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	346	12,2 (11,4)	339	-0,8 (9,8)	-13,00 (-14,59; -11,41)	-1,40 (-3,68; 0,88)	Wysoka
	PL	339	12,0 (11,4)	332	0,4 (10,1)	-11,60 (-13,23; -9,97)		

^AObliczono na podstawie dostępnych danych;

*Wszystkie dane pochodzą z publikacji Freeman 2001 [16]

Obliczone na podstawie dostępnych danych różnice średnich zmian liczby punktów SIP nie wykazują znamienności statystycznej wyników w analizowanym okresie obserwacji (3 lata). Autorzy badania na podstawie własnych obliczeń (analiza nieparametryczna kowariancji z poprawką na wiek, płeć, wykształcenie i dane wejściowe oraz stratyfikację dla kraju) wykazali, iż znamienne statystycznie różnice na korzyść INFB-1b vs PL otrzymali w ramach oceny jakości życia SIP dla sfery fizycznej dla 6 i 12 miesięcy, a także dla ostatniej wizyty oraz dla sfery psychospołecznej jedynie dla 18 miesięcy ($p < 0,05$).

Autorzy badania europejskiego przedstawili również wyniki dla średniej zmiany liczby punktów SIP w subpopulacjach pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności oraz bez potwierdzonej progresji.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 30. Ocena jakości życia wg SIP: średnia zmiana liczby punktów względem baseline wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych dla subpopulacji z potwierdzoną progresją i bez potwierdzonej progresji niepełnosprawności; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N _p	Średnia zmiana SIP (SD)	MD (95% CI)	GRADE
Subpopulacja pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności[^]					
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	132	3,4 (9,1)	-0,90 (-3,11; 1,31)	Wysoka
	PL	162	4,3 (10,2)		
Subpopulacja pacjentów bez potwierdzonej progresji niepełnosprawności					
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	207	-1,5 (7,9)	-0,90 (-2,48; 0,68)	Wysoka
	PL	170	-0,6 (7,7)		

[^]definiowana jako wzrost liczby punktów o co najmniej 1 w skali EDSS (0,5 punkta w przypadku, gdy wyjściowe EDSS wyniosło 6-6,5 punkta) potwierdzone w odstępie co najmniej 70 dni;

^{*}Wszystkie dane pochodzą z publikacji Freeman 2001 [16]

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie SIP dla subpopulacji pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności oraz bez progresji w analizowanym okresie obserwacji.

Podsumowując ocenę jakości życia na podstawie wyników z badania EU-SPMS 1998 można mówić o niewielkim lecz pozytywnym efekcie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy otrzymującej PL (uzyskana istotność statystyczna dla sfery fizycznej skali SIP w 6 i 12 miesiącu i dla ostatniej wizyty w analizie przedstawionej przez autorów publikacji). Zatem interferon beta-1b może wpływać na opóźnienie trwałego pogorszenia raportowanej przez pacjenta z SPMS jakości życia.

5.6.5.2. Jakość życia (MSQLI)

Autorzy NA-SPMS 2004 przedstawili ocenę jakości życia z użyciem MSQLI (ang. MS Quality of Life Inventory).

MSQLI składa się z następujących 10 kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta i zawierających łącznie 138 pozycji:

- Health Status Questionnaire (SF-36) – 36 pozycji (0-100 punktów);
- Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) – 21 pozycji (0-84 punktów); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.)
- MOS Pain Effects Scale (PES) – 6 pozycji (6-30 pkt.);
- Sexual Satisfaction Scale (SSS) – 5 pozycji (4-24 pkt.);
- Bladder Control Scale (BLCS) – 4 pozycje (0-22 pkt.);
- Bowel Control Scale (BWCS) – 5 pozycji (0-26 pkt.);
- Impact of Visual Impairment Scale (IVIS) – 5 pozycji (0 – 15 pkt.);
- Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) – 20 pozycji (0-80 pkt.); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.);
- Mental Health Inventory (MHI) – 18 pozycji (0-100 pkt.); (5 pozycji w wersji skróconej)
- MOS Modified Social Support Survey (MSSS)– 18 pozycji (0-100 pkt.) (5 pozycji w wersji skróconej; 5-25 pkt) [patrz załącznik 12.8].

Wyższe wartości punktów oznaczają gorszą jakość życia.

Poniżej w tabeli zestawiono średnie zmiany liczby punktów MSQLI względem wartości wyjściowych dla 3 letniego okresu obserwacji wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych (NA-SPMS 2004).

Tabela 31. Ocena jakości życia wg MSQLI: średnia zmiana liczby punktów względem baseline wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N _p	Średnia zmiana MSQLI (SE)	MD (95% CI)	GRADE
NA-SPMS	INFB-1b	310	0,50 (0,29)	0,25	Wysoka

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Interwencja	N _p	Średnia zmiana MSQLI (SE)	MD (95% CI)	GRADE
2004 (II A) ²⁸	PL	304	0,25 (0,33)	(-0,61; 1,11)	

Otrzymana różnica średnich zmian liczby punktów MSQLI względem wartości wyjściowych wynosi 0,25 (95% CI: -0,61; 1,11) i nie wykazuje istotności statystycznej w 3 letnim okresie obserwacji.

5.7. Bezpieczeństwo

We włączonych 3-letnich badaniach klinicznych (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa porównywanych interwencji (INFB-1b vs PL), takie jak:

- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności leczenia/progresji choroby);
- przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);
- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious AEs*);
- zdarzenia niepożądane (AEs);
- ocena stanu psychicznego pacjenta (BDI, MADRS),
- parametry laboratoryjne i życiowe.

Okres obserwacji w obu próbach klinicznych wyniósł do 3 lat: średni okres obserwacji wyniósł 901 dni w grupie INFB-1b i 892 dni w grupie PL (EU-SPMS 1998) oraz 998 dni dla grupy INFB-1b i 1003 dni dla grupy PL (NA-SPMS 2004). Podczas każdej zaplanowanej wizyty, pacjenci mieli wykonywane badania fizyczne, neurologiczne oraz podstawowe testy laboratoryjne, a także dokonywano u nich oceny występujących zdarzeń niepożądanych i leczenia towarzyszącego. Na początku i na końcu eksperymentu przeprowadzono badanie EKG. Nieplanowana wizyta zwykle występowała w przypadku podejrzenia rzutu choroby lub zdarzenia niepożądanego.

Analiza bezpieczeństwa w dwóch analizowanych próbach klinicznych została przeprowadzona dla populacji zgodnej z regułą ITT (*intention-to-treat*), czyli populacji wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych. Należy podkreślić, że wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa zostały obliczone przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

5.7.1. Przerwanie leczenia

We włączonych próbach klinicznych (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) autorzy przedstawili dane odnoszące się do przerywania terapii przez pacjentów uczestniczących w eksperymentach ogółem, oraz przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) i przerywania leczenia z powodu braku skuteczności leczenia/progresji choroby. Dane te odnoszą się do wszystkich pacjentów, którzy przegrali leczenie, w tym pacjentów, którzy ostatecznie przegrali badanie w okresie do 3 lat.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerywania leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności/progresji choroby; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Przerwanie leczenia ogółem						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	90 (25,0)	0,96 (0,75; 1,22)	-	Wysoka
	PL	358	97 (27,1)			
NA-SPMS 2004	INFB-1b	317	79 (24,92 ^a)			Wysoka

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
(II A)	PL	308	75 (24,35 [^])			
Wynik metaanalizy		Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR=0,96 (95% CI = 0,75; 1,22) Z test p (theta=1)=0,72				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,31 (df = 1) p = 0,5796 I ² (inconsistency)= 0,0%				
GRADE		Wysoka				
Przerwanie leczenia z powodu AEs*						
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	45 (12,5)	2,95 (1,88; 4,65)	15 (11; 25)	Wysoka
	PL	358	15 (4,2)			
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	30 (9,0)			Wysoka
	PL	308	12 (4,0)			
Wynik metaanalizy		Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 2,95 (95% CI = 1,88; 4,65) Z test p (theta=1) < 0,0001				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,2563 (df = 1) p = 0,6127 I ² (inconsistency)= 0,0%				
GRADE		Wysoka ² ±				
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby						
<i>EU-SPMS 1998</i> (II A)	INFB-1b	360	23 (6,4)	0,49 (0,33; 0,74)	20 (13; 46)	Wysoka
	PL	358	44 (12,3)			
<i>NA-SPMS 2004</i> (II A)	INFB-1b	317	15 (5,0)			Wysoka
	PL	308	28 (8,0)			
Wynik metaanalizy		Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 0,49 (95% CI = 0,33; 0,74) Z test p (theta=1) = 0,0006				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,0021 (df = 1) p = 0,9633 I ² (inconsistency)= 0,0%				
GRADE		Wysoka				

[^]W badaniu *EU-SPMS 1998* zawarto pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu AEs lub odchyleń laboratoryjnych;

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych;

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 2,74 (95% CI = 1,79; 4,19)

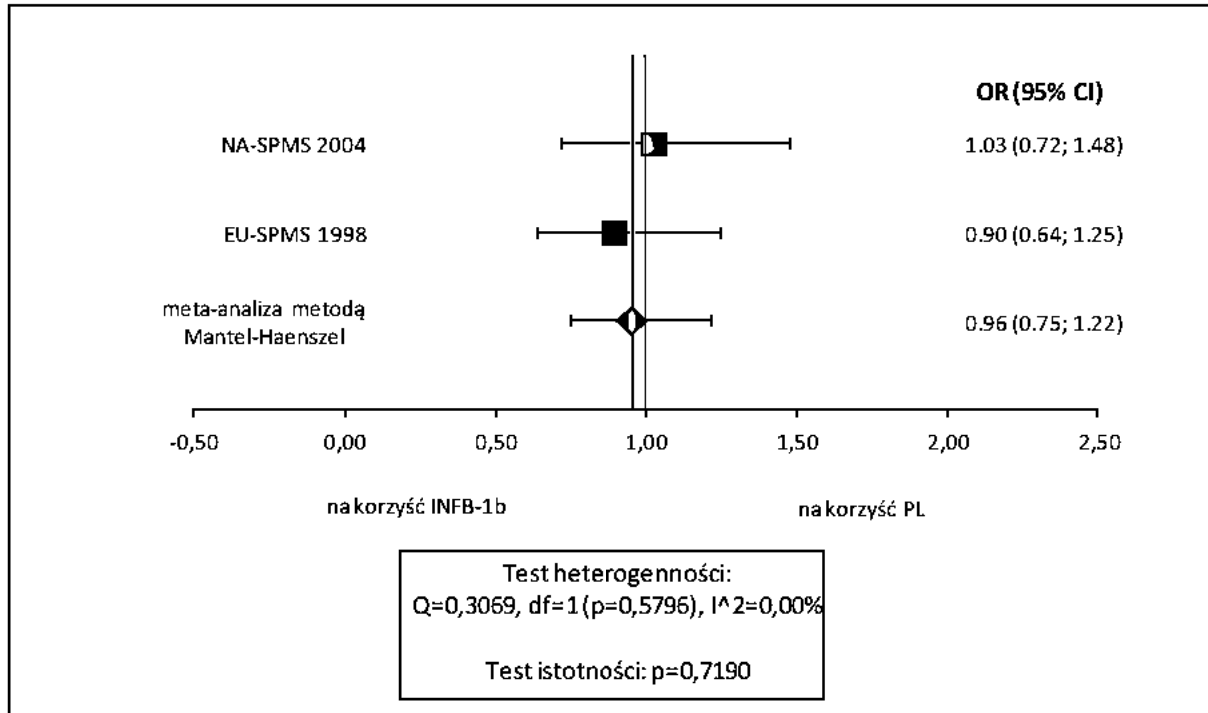
Częstość przerywania leczenia ogółem była podobna w obu porównywanych grupach. Natomiast odnotowano istotnie wyższą częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie INFB-1b. W grupie ocenianej interwencji można było jednak odnotować istotnie niższą częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności, czy progresji choroby.

Dodatkowo w obu badaniach przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy choć przegrali leczenie wcześniej ukończyli badanie. Spośród 187 pts w badaniu *EU-SPMS 1998*, którzy przegrali leczenie ogółem (90 pts INFB-1b vs 97 pts PL), 130 pts (64 w grupie INFB-1b i 66 pts w grupie PL) przegralo leczenie, ale ukończyło badanie (okres obserwacji zgodny z protokołem). Natomiast w próbie *NA-SPMS 2004* z łącznie 154 pts (79 pts w grupie INFB-1b i 75 pts w grupie PL), 78 pts (35 pts w grupie INFB-1b i 43 pts w grupie PL) ukończyło badanie.

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników badań *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* dla wspólnego punktu końcowego (przerwanie leczenia ogółem) dla okresu obserwacji do 3 lat.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

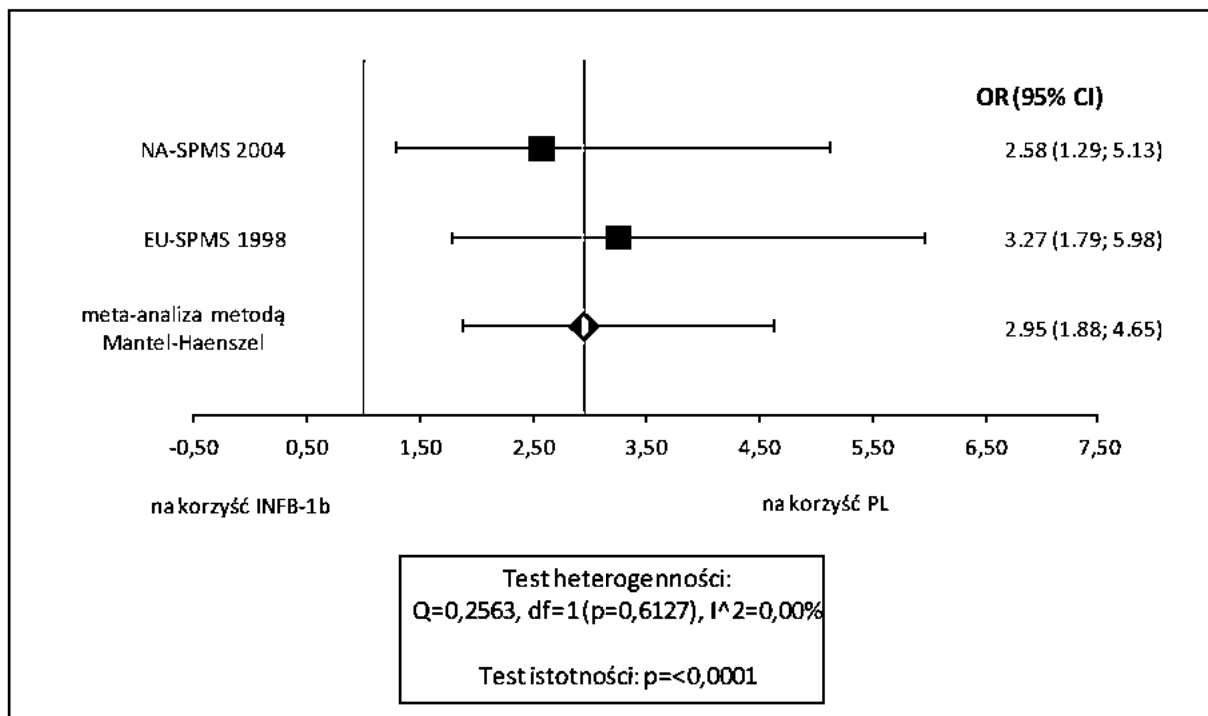
Wykres 6. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) ilorz szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem wynosi 0,96 (95% CI: 0,75; 1,22) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,719).

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia AEs (INFB-1b vs PL) przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 7. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)

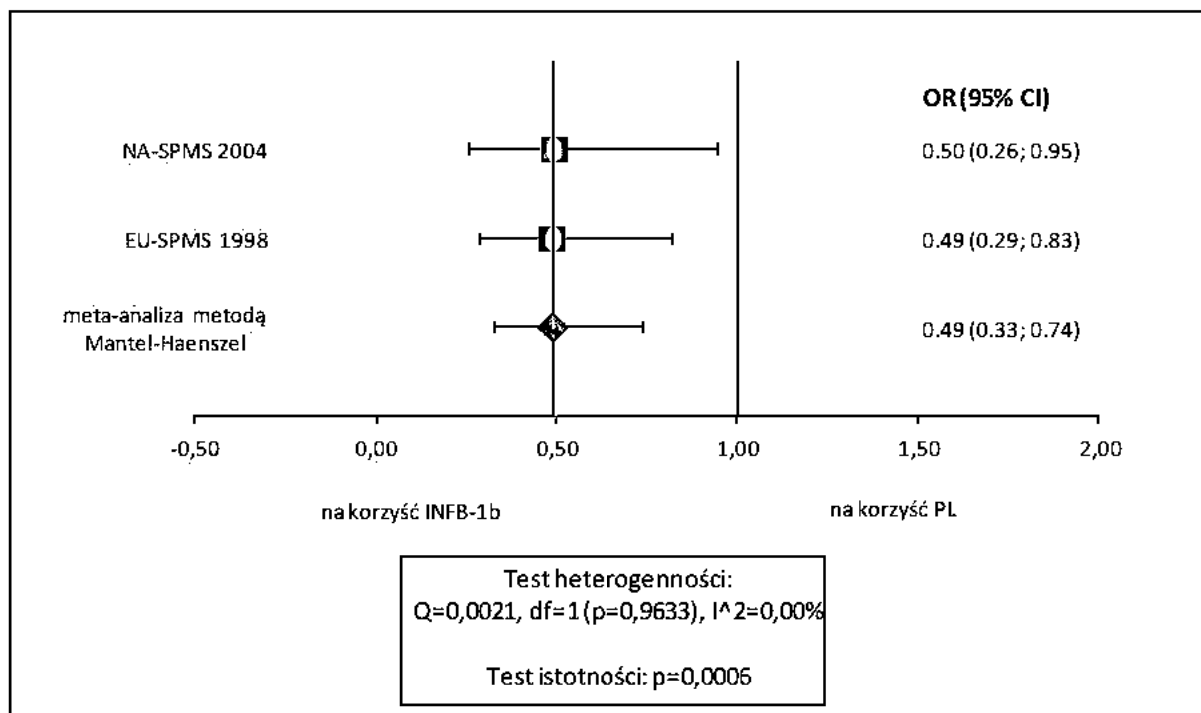


Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs dla porównania INFB-1b vs PL wynosi 2,95 (95% CI: 1,88; 4,65). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie ($p < 0,0001$) na korzyść placebo. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Parametr NNH wynosi 15 (95% CI: 11; 25), co oznacza, iż lecząc 15 pacjentów INFB-1b zamiast PL w okresie do 3 lat można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu AEs. Oszacowana wartość NNH wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 dla wspólnego punktu końcowego (przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności /progresji choroby) w okresie obserwacji do 3 lat.

Wykres 8. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności/progresji choroby; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby wynosi 0,49 (95% CI: 0,33; 0,74) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść INFB-1b ($p = 0,0006$). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 49% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [20 (95% CI: 13; 46)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

5.7.2. Przerwanie badania

W obu włączonych badaniach (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) przedstawiono dane odnośnie przerwania badania przez pacjentów (ang. *drop out*) ogółem w okresie do 3 lat trwania badania. Dodatkowo w badaniu europejskim zaprezentowano przyczyny utraty pacjentów z badania między innymi tj. zdarzenia niepożądane, czy progresja choroby.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 33. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Przerwanie badania ogółem						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	26 (7,2)	1,10 (0,77; 1,58)	-	Wysoka
	PL	358	31 (8,7)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	44 (13,88 ^A)			
	PL	308	32 (10,39 ^A)			
Wynik metaanalizy		Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 1,10 (95% CI = 0,77; 1,58) Z test p (theta=1)= 0,60				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 2,0079 (df = 1) p = 0,1565 I ² (inconsistency)= 50,2%				
GRADE		Wysoka				
Przerwanie badania z powodu AEs						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	5 (1,4)	1,25 (0,33; 4,68)	-	Wysoka
	PL	358	4 (1,1)			
Przerwanie badania z powodu progresji choroby						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	5 (1,4)	0,49 (0,17; 1,45)	-	Wysoka
	PL	358	10 (2,8)			

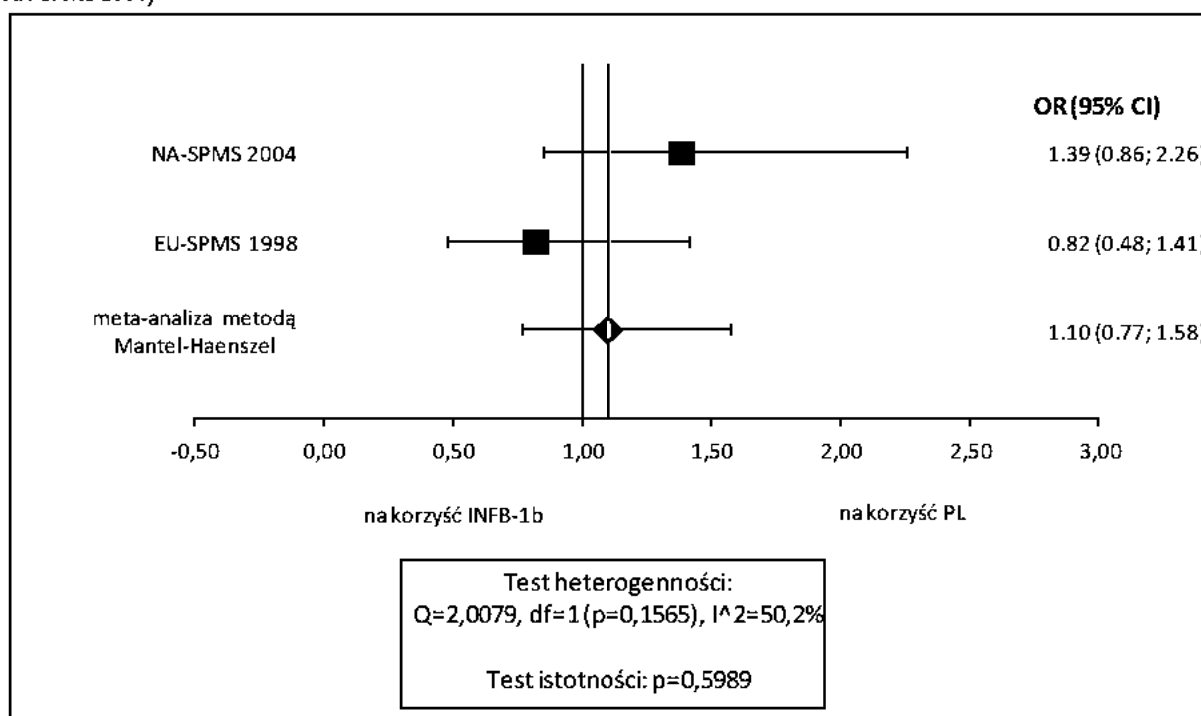
^AObliczono na podstawie dostępnych danych

Choć częstość wystąpienia przerwania badania ogółem była nieco większa w grupie PL w badaniu europejskim, i odwrotnie w badaniu NA-SPMS 2004, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy dwoma porównywanymi grupami dla tego punktu końcowego w okresie obserwacji do 3 lat. Podobnie nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między ramionami w częstości wystąpienia przerwania badania z powodu wystąpienia AEs (OR = 1,25 (95% CI: 0,33; 4,68)) oraz z powodu progresji choroby (OR = 0,49 (95% CI: 0,17; 1,45)) w okresie do 3 lat w badaniu europejskim.

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 dla przerwania badania ogółem w okresie do 3 lat.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Wykres 9. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badanie ogółem; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania ogółem wynosi 1,10 (95% CI): 0,77; 1,58) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,5989). Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanego wyniku (p=0,1565).

5.7.3. Zgony

Autorzy prób klinicznych EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004 przedstawiają informacje dotyczące zgonów, które wystąpiły podczas trwania badania.

Łącznie w próbie europejskiej odnotowano 4 przypadki zgonów (3 pts w grupie INFB-1b vs 1 pt w grupie PL). Spośród tej liczby dwa zgony w grupie ocenianej interwencji były bezpośrednią przyczyną przerwania leczenia, natomiast pozostałe zgony nastąpiły u pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie z powodu braku jego skuteczności. Dodatkowo autorzy donoszą, iż 2 pts (1 pt w grupie PL i 1 pt w grupie INFB-1b) popełniło samobójstwo, 1 pt miał zawał serca oraz 1 pt – masywny zator tętnicy płucnej (55 dni po wcześniejszym przerwaniu leczenia INFB-1b).

W badaniu NA-SPMS 2004 odnotowano 5 zgonów łącznie (4 zgony w grupie INFB-1b i 1 zgon w grupie PL). W ocenie autorów badania żaden z występujących zgonów nie był związany z zastosowaną terapią.

Tabela 34. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zgonu; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	3 (0,8)	3,46 (0,72; 16,74)	-	Wysoka
	PL	358	1 (0,3)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	4 (1,0)			Wysoka
	PL	308	1 (0,32 [^])			
Wynik metaanalizy		Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 3,46 (95% CI = 0,72; 16,74) Z test p (theta=1) = 0,1222				

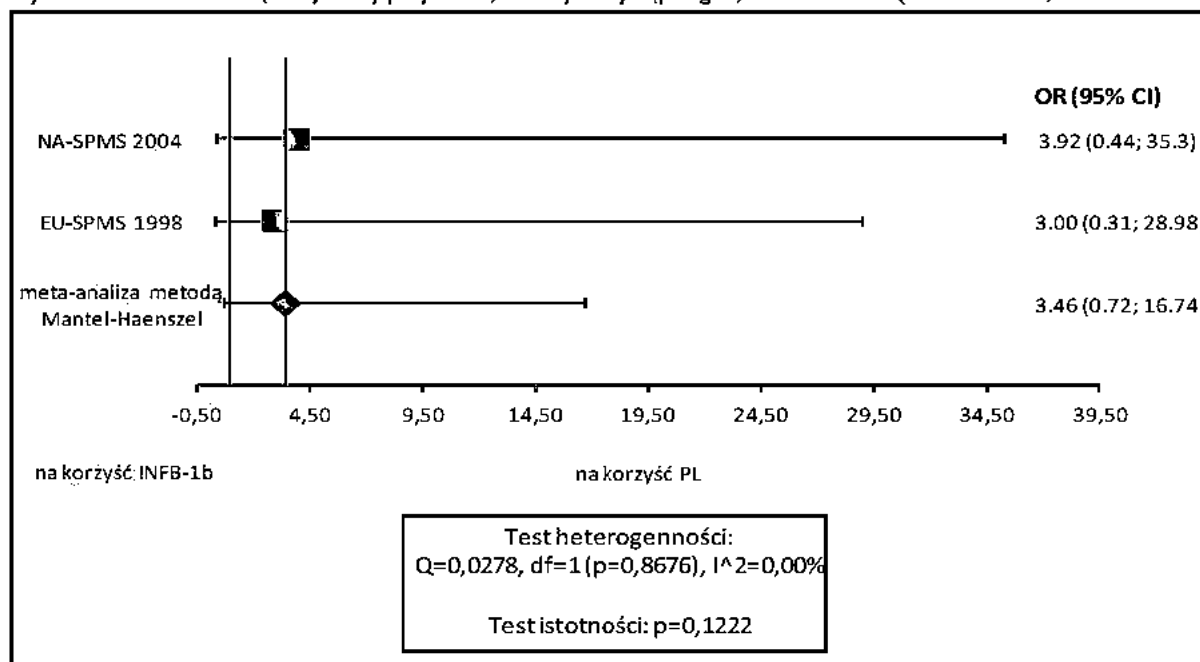
Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,0278 (df = 1) p = 0,8676 I ² (inconsistency) = 0,0%				
GRADE		Wysoka				

^Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników obu włączonych badań (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) dla wystąpienia zgonu (INFB-1b vs PL) wśród pacjentów podczas okresu obserwacji do 3 lat.

Wykres 10. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił zgon; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 3,46 (95% CI: 0,72; 16,74) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,1222). Nie stwierdzono heterogeniczności wyniku.

5.7.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Jedynie w badaniu NA-SPMS 2004 podano informacje odnośnie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów z SPMS w okresie do 3 lat obserwacji. Autorzy tej próby klinicznej stwierdzili, iż częstość ocenianego punktu końcowego była podobna w obu ramionach terapeutycznych.

Szczegółowe dane zaczerpnięte z raportu FDA (Unger 2000) [19], które dotyczą wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych (jedynie dane łączne w dwóch grupach leczonych interferonem beta-1b vs PL) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u ≥2,5% pts co najmniej w jednej z grup; INFB-1b+INFB-1b (BSA-adjusted) vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N#	n (%)#	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Ogółem						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	86* (27)	0,96 (0,68; 1,37)	-	Wysoka
	PL	308	86* (28)			
Astenia/Miastenia						
NA-SPMS 2004	INFB-1b	631 ^{^^}	74* (11,7)	1,07 (0,70; 1,65)	-	Średnia [^]

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Interwencja	N#	n (%)#	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
(II A)	PL	308	34* (10,9)			
Gorączka						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	631 ^{^^}	23* (3,6)	1,02 (0,49; 2,12)	-	Średnia [^]
	PL	308	11* (3,5)			
Infekcja dróg moczowych						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	631 ^{^^}	16* (2,6)	0,78 (0,35; 1,73)	-	Średnia [^]
	PL	308	10* (3,3)			
Hipertonia (wzmoczone napięcie)						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	631 ^{^^}	16* (2,6)	0,98 (0,41; 2,31)	-	Średnia [^]
	PL	308	8* (2,7)			
Zaburzenia chodu						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	631 ^{^^}	15* (2,3)	0,91 (0,38; 2,18)	-	Średnia [^]
	PL	308	8* (2,5)			
Brak koordynacji						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	631 ^{^^}	10* (1,6)	0,60 (0,24; 1,55)	-	Średnia [^]
	PL	308	8* (2,5)			
Zapalenie płuc						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	631 ^{^^}	16* (2,6)	1,31 (0,51; 3,38)	-	Średnia [^]
	PL	308	6* (1,9)			

[^]nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych (brak danych dla analizowanej grupy osobno);

^{*}obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#]dane zaczerpnięte z raportu FDA (Unger 2000) [19];

^{^^}łączna liczba pacjentów w obu grupach interferonu beta-1b (1grupa z nieadekwatną dawką)

Iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,96 (95% CI: 0,68; 1,37) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Na podstawie obliczonych ilorazów szans dla poszczególnych ww. ciężkich zdarzeń niepożądanych (wyniki dla grup interferonów łącznie vs PL) również nie wykazano znamienności statystycznej. Autorzy podsumowują, iż żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas trwania badania u $\geq 2\%$ całkowitej populacji nie było związane z terapią interferonem beta-1b.

5.7.5. Zdarzenia niepożądane

W obu analizowanych badaniach oceniano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które znacząco były związane z leczeniem interferonem beta-1b (EU-SPMS 1998) oraz, które były związane z leczeniem i występowały u $\geq 5\%$ całej populacji pacjentów (NA-SPMS 2004) podczas okresu trwania badania (do 3 lat).

W badaniu europejskim nie uwzględniono wielokrotnych zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się u jednego pacjenta.

Na potrzeby niniejszej analizy zdarzenia niepożądane podzielono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

5.7.5.1. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, na które składały się: objawy grypopodobne, dreszcze, gorączka, ból, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, martwica w miejscu wstrzyknięcia i ból w miejscu wstrzyknięcia przedstawiono w poniższej tabeli.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 36. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Objawy grypopodobne						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	213 (59,2)	1,95 (1,23; 3,08)	7 (4; 23)	Wysoka
	PL	358	133 (37,2)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	137 (43,2 ^A)			
	PL	308	102 (33,12 ^A)			
Wynik metaanalizy		Random effects model (DerSimonian-Laird) Pooled OR = 1,95 (95% CI = 1,23;3,08) Z test p (theta=1)= 0,0042				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 4,2727 (df = 1) p = 0,0387 I ² (inconsistency) = 76,6%				
GRADE		Średnia ^H				
Dreszcze						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	79 (21,9)	2,75 (2,00; 3,78)	8 (6; 12)	Wysoka
	PL	358	26 (7,3)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	70 (22,1 ^A)			
	PL	308	36 (11,7 ^A)			
Wynik metaanalizy		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 2,75 (95% CI = 2,00; 3,78) Z test p (theta=1)<0,0001				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 2,4875 (df = 1) p = 0,1148 I ² (inconsistency) = 59,8%				
GRADE		Wysoka ^{2±}				
Gorączka						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	142 (39,4)	4,31 (2,97; 6,26)	4 (4; 5)	Wysoka ^{2€}
	PL	358	47 (13,1)			
Dreszcze i gorączka						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	13 (3,6)	13,37 (1,74; 102,79)	31 (19; 76)	Wysoka ^{2Ω}
	PL	358	1 (0,3)			
Ból						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	187 (59,0 ^A)	1,01 (0,73; 1,39)	-	Wysoka
	PL	308	181 (58,8 ^A)			
Ból w klatce piersiowej						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	48 (15,1 ^A)	2,02 (1,21; 3,37)	15 (9; 50)	Wysoka
	PL	308	25 (8,1 ^A)			
Złe samopoczucie						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	20 (6,3 ^A)	3,39 (1,34; 8,56)	23 (14; 79)	Wysoka ^{2Φ}
	PL	308	6 (1,9 ^A)			
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	157 (43,6)	6,70 (5,07; 8,86)	3 (3; 4)	Wysoka
	PL	358	37 (10,3)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	165 (52,1 ^A)			
	PL	308	43 (14,0 ^A)			

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Wynik metaanalizy		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 6,70 (95% CI = 5,07; 8,86) Z test p (theta=1) < 0,0001				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 0,0001 (df = 1) p = 0,9917 I ² (inconsistency) = 0,0%				
GRADE		Wysoka ² Ÿ				
Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	180 (50,0)	18,18 (12,53; 26,39)	3 (3; 3)	Wysoka
	PL	358	15 (4,2)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	160 (50,5 [^])	2,58 (1,60; 4,15)	9 (6; 17)	Wysoka ² Ź
	PL	308	20 (6,5 [^])			
Wynik metaanalizy		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 18,18 (95% CI = 12,53; 26,39) Z test p (theta=1) < 0,0001				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 1,3460 (df = 1) p = 0,2460 I ² (inconsistency) = 25,7%				
GRADE		Wysoka ² £				
Martwica w miejscu wstrzyknięcia						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	17 (4,7)	36,53 (2,19; 609,82)	22 (15; 40)	Wysoka ² Ź
	PL	358	0 (0,0)			
Ból w miejscu wstrzyknięcia						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	65 (20,5 [^])	2,58 (1,60; 4,15)	9 (6; 17)	Wysoka ² Ź
	PL	308	28 (9,1 [^])			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[£] – stwierdzona heterogeniczność

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 2,36 (1,79; 3,11); †RR (95% CI) = 3,94 (3,16; 4,91); £RR (95% CI) = 9,54 (6,86; 13,29); €RR (95% CI) = 3,00 (2,24; 4,04); ΩRR (95% CI) = 12,93 (1,70; 98,31); φRR (95% CI) = 34,81 (2,10; 576,61); ΦRR (95% CI) = 3,24 (1,32; 7,96); ‡RR (95% CI) = 2,26 (1,49; 3,41)

W obu włączonych badaniach częstości występowania wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania były istotnie statystycznie większe w grupie analizowanej interwencji, w porównaniu z PL, poza bólem, gdzie nie odnotowano istotności statystycznej (OR = 1,01 (95% CI: 0,73; 1,39)).

Obliczony na podstawie wyników badania EU-SPMS 1998 iloraz szans wystąpienia gorączki wynosi 4,31 (95% CI: 2,97; 6,26) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 4,31 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowana wartość uzyskanego parametru NNH [4 (95% CI: 4; 5)] wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

Iloraz szans wystąpienia dreszczy i gorączki w tym samym badaniu wynosi 13,37 (95% CI: 1,74; 102,79) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść komparatora. Szansa wystąpienia dreszczy i gorączki w grupie ocenianej interwencji jest 13,37 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowana wartość parametru NNH [31 (95% CI: 13; 76)] nie wykazuje istotności klinicznej wyniku.

Obliczone na podstawie wyników badania NA-SPMS 2004 ilorazy szans wystąpienia bólu w klatce piersiowej oraz złego samopoczucia wynoszą odpowiednio 2,02 (95% CI: 1,21; 3,37) i 3,39 (95% CI: 1,34; 8,56) i wykazują znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianych punktów końcowych w grupie INFB-1b jest odpowiednio 2,02 i 3,39 razy większa od analogicznej szansy w grupie komparatora. Oszacowane wartości NNH [15 (95% CI: 9; 50)] i [23 (95% CI: 14; 79)] wskazują na umiarkowaną istotność kliniczną obu wyników.

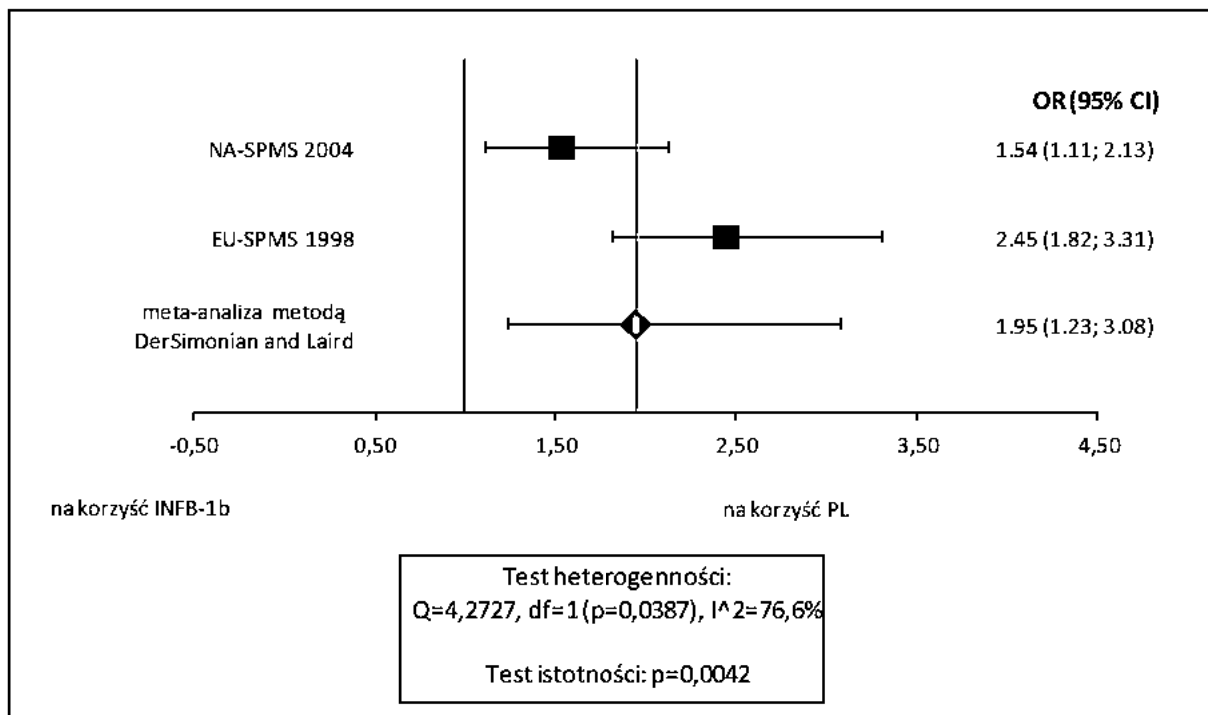
Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Obliczony na podstawie wyników badania EU-SPMS 1998 iloraz szans wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia wynosi 35,53 (95% CI: 2,13; 593,22) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 35,53 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowana wartość uzyskanego parametru NNH [22 (95% CI: 15; 40)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

Obliczony na podstawie wyników badania NA-SPMS 2004 iloraz szans wystąpienia bólu w miejscu wstrzyknięcia wynosi 2,58 (95% CI: 1,60; 4,15) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 2,58 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowana wartość uzyskanego parametru NNH [9 (95% CI: 6; 17)] wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

Na poniższych wykresach przedstawiono metaanalizy łącznej liczby pacjentów leczonych INFB-1b vs PL, u których zaobserwowano wystąpienie zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania: objawy grypopodobne, dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia i stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia w okresie do 3 lat.

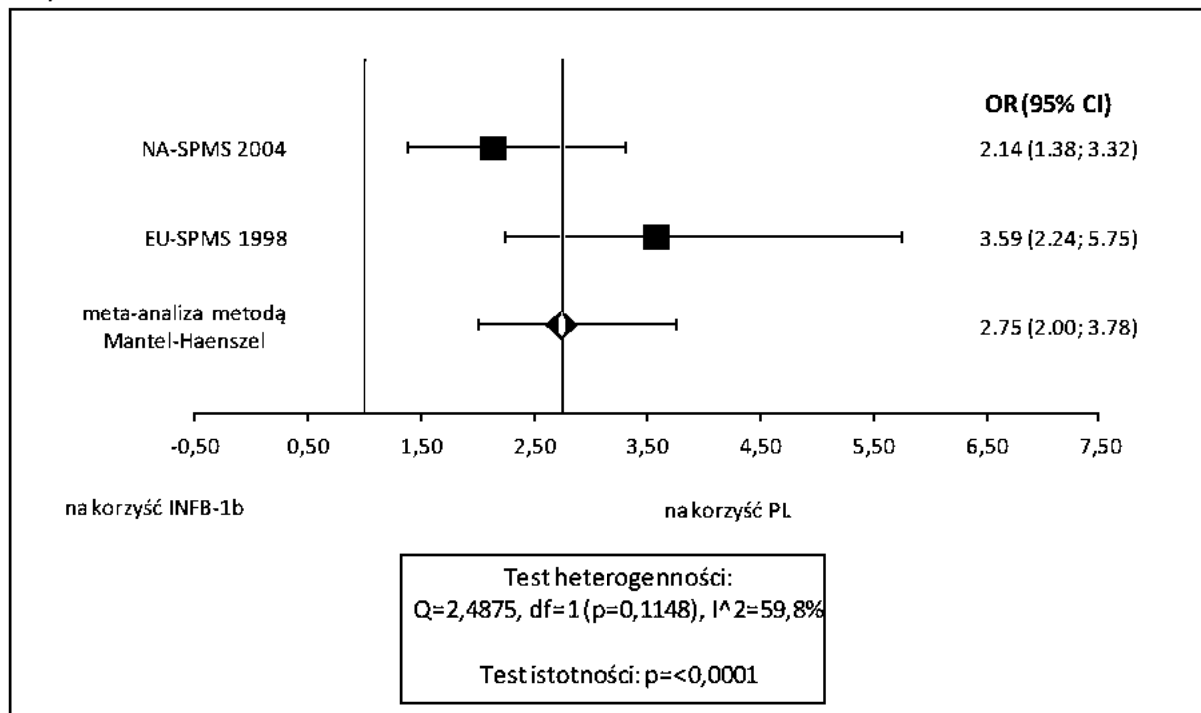
Wykres 11. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły objawy grypopodobne; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia objawów grypopodobnych wynosi 1,95 (95% CI: 1,23; 3,08). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 1,95 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL (p=0,0042). Obliczony parametr NNH wynosi 7 (95% CI: 4; 23), co oznacza, iż podając 7 pacjentom przez okres do 3 lat INFB-1b zamiast PL, nie uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku objawów grypopodobnych. Oszacowana wartość wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy. Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność statystyczną, metaanalizę wykonano w konserwatywnym modelu efektów losowych.

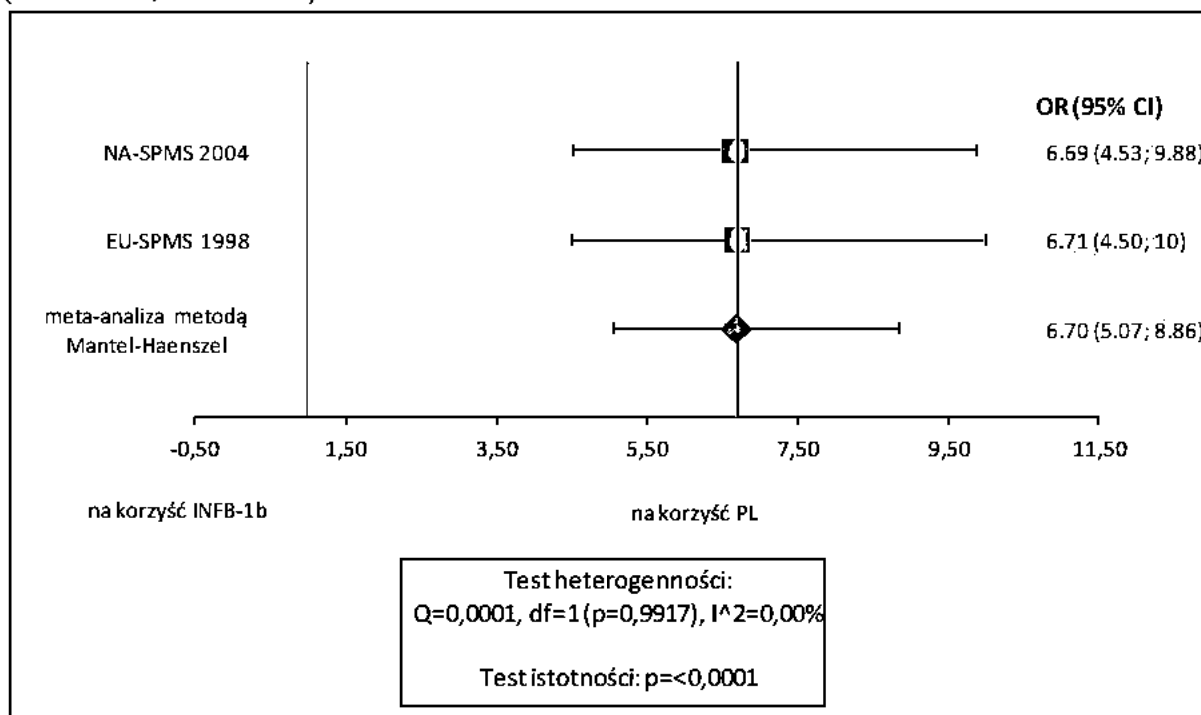
Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Wykres 12. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły dreszcze; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) iloraz szans wystąpienia dreszczy wynosi 2,75 (95% CI: 2,00; 3,78) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL ($p < 0,0001$). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 2,75 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNH [8 (95% CI: 6; 12)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

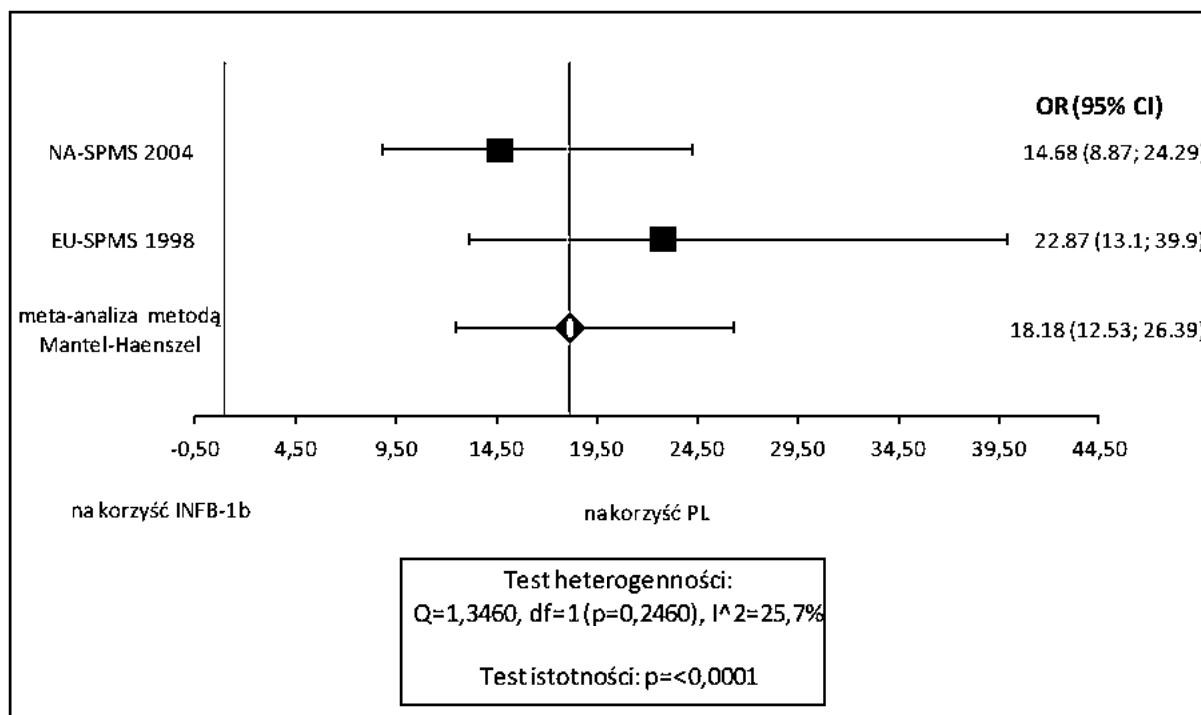
Wykres 13. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy obliczony iloraz szans wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosi 6,70 (95% CI: 5,07; 8,86), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 6,7 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNH [3 (95% CI: 3; 4)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Wykres 14. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia stanu zapalnego w miejscu wstrzyknięcia wynosi 18,18 (95% CI: 12,53; 26,39) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL ($p < 0,0001$). A zatem szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 18,18 razy większa od tej szansy w grupie komparatora. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNH [3 (95% CI: 3; 3)] wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

5.7.5.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń krwi i układu chłonnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia leukopenii i powiększenia węzłów chłonnych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Leukopenia						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	36 (10,0)	2,96 (2,04; 4,29)	10 (8; 15)	Wysoka
	PL	358	18 (5,0)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	78 (24,6 [^])			Wysoka
	PL	308	25 (8,1 [^])			
Wynik metaanalizy		Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 2,96 (95% CI = 2,04; 4,29) Z test p (theta=1) < 0,0001				

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 2,1346 (df = 1) p = 0,1440 I ² (inconsistency) = 53,15%				
GRADE		Wysoka ^{2±}				
Powiększenie węzłów chłonnych						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	34 (10,7 [^])	2,19 (1,18; 4,06)	19 (11; 76)	Wysoka ^{2¥}
	PL	308	16 (5,2 [^])			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych;

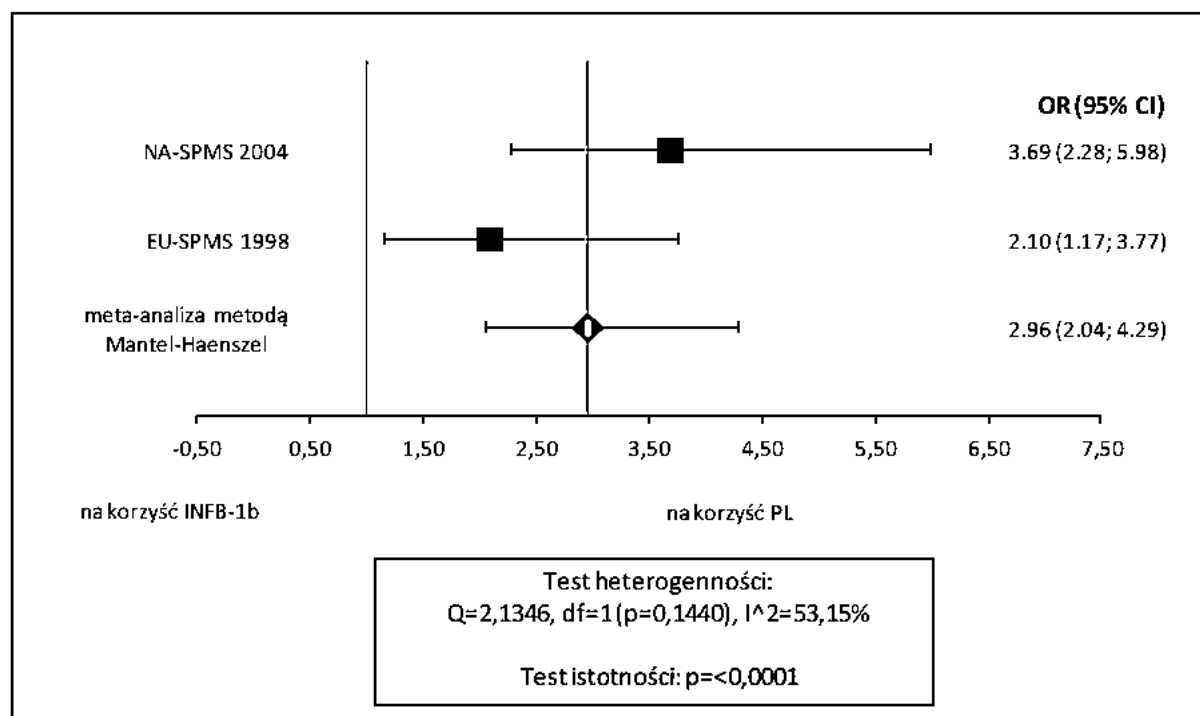
²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 2,60 (1,86;3,62); ¥RR (95% CI) = 2,06 (1,16; 3,66)

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, że istotnie częściej w grupie analizowanej interwencji niż w grupie PL odnotowano leukopenię i powiększenie węzłów chłonnych.

Obliczony na podstawie wyników badania NA-SPMS 2004 iloraz szans wystąpienia powiększenia węzłów chłonnych wynosi 2,19 (95% CI: 1,18; 4,06) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 2,19 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowana wartość uzyskanego parametru NNH [19 (95% CI: 11; 76)] nie wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

Poniżej na wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych INFB-1b vs PL, u których wystąpiła leukopenia w okresie do 3 lat.

Wykres 15. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła leukopenia; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia leukopenii wynosi 2,96 (95% CI: 2,04; 4,29). A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 2,96 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej (PL). Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL (p<0,0001). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość uzyskanego parametru NNH [10 (95% CI: 8; 15)] wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

5.7.5.3. Zaburzenia naczyniowe

Szczegółowe dane odnośnie wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń naczyniowych w okresie do 3 lat przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Nadciśnienie tętnicze						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	14 (3,9)	4,79 (1,36; 16,81)	33 (20; 119)	Wysoka ² ±
	PL	358	3 (0,8)			

¹Obliczono na podstawie dostępnych danych;

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 4,64 (1,35;16,01);

Na podstawie powyższej tabeli stwierdza się częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego w grupie ocenianej interwencji (INFB-1b). Obliczony iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego wynosi 4,79 (95% CI: 1,36; 16,81) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 4,79 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowany parametr NNH wynosi 33 (95% CI: 20, 119). Wysoka górna granica przedziału ufności tego parametru pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

5.7.5.4. Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń układu nerwowego oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia bólu mięśni, wzmożonego napięcia, kurczu nóg i bezsenności; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Bóle mięśni						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	82 (22,8)	2,30 (1,39; 3,79)	8 (6; 12)	Wysoka
	PL	358	32 (8,9)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	92 (29,0 [^])			Wysoka
	PL	308	57 (18,5 [^])			
Wynik metaanalizy		Random effects model (DerSimonian-Laird) Pooled OR = 2,30 (95% CI = 1,39; 3,79) Z test p (theta=1) = 0,0012				
Ocena heterogeniczności		Cochran Q = 3,0195 (df = 1) p = 0,0823 I ² (inconsistency) = 66,88%				
GRADE		Wysoka				
Hipertonia (wzmożone napięcie)						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	136 (37,8)	1,61 (1,18; 2,21)	10 (6; 28)	Wysoka
	PL	358	98 (27,4)			
Kurcze nóg						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	14 (4,4 [^])	1,54 (0,65; 3,60)	-	Wysoka
	PL	308	9 (2,9 [^])			
Bezsennaść						
NA-SPMS 2004	INFB-1b	317	84 (26,5 [^])	1,08 (0,76; 1,55)	-	Wysoka

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
(II A)	PL	308	77 (25,0 ^A)			
Ból głowy						
NA-SPMS 2004	INFB-1b	317	174 (54,9 ^A)	1,44 (1,05; 1,97)	11 (6; 77)	Wysoka
(II A)	PL	308	141 (45,8 ^A)			

^AObliczono na podstawie dostępnych danych

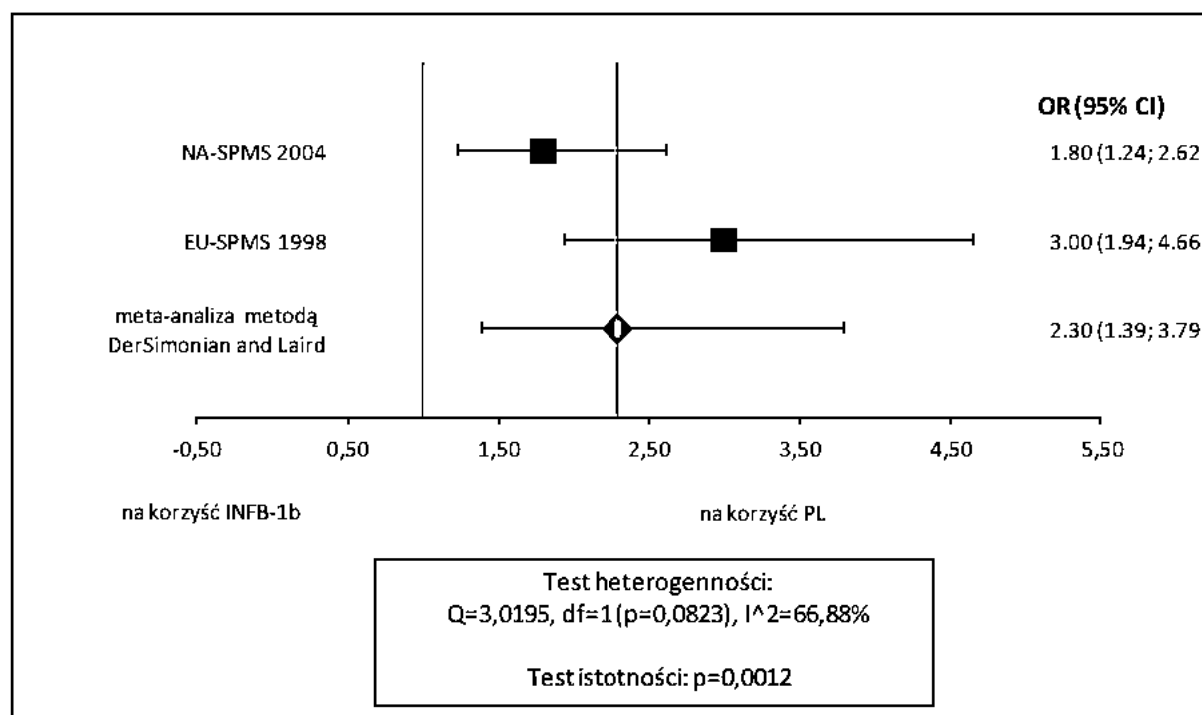
Na podstawie powyższych danych stwierdza się istotnie większe częstotliwości wystąpienia bólu mięśni, hipertonii oraz bólu głowy w grupie INFB-1b w porównaniu do PL.

Obliczone metodą Mantela-Haenszela ilorazy szans wystąpienia hipertonii oraz bólu głowy wyniosły odpowiednio: OR = 1,61 (95% CI: 1,18; 2,21) oraz OR = 1,44 (95% CI: 1,05; 1,97). A zatem szanse wystąpienia powyższych punktów końcowych w grupie ocenianej interwencji są odpowiednio 1,61 i 1,44 razy wyższe od analogicznych szans w grupie placebo. Oszacowane parametry NNH dla tych punktów końcowych wyniosły odpowiednio: 10 (95% CI: 6; 28) oraz 11 (95% CI: 6; 77) i wskazywały na odpowiednio umiarkowaną istotność kliniczną oraz jej brak.

W ocenie wystąpienia kurczu nóg oraz bezsenności obliczone ilorazy szans nie wykazywały znaczącości statystycznej dla porównania INFB-1b vs PL.

Poniżej na wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów leczonych INFB-1b vs PL, u których zaobserwowano wystąpienie bólu mięśni.

Wykres 16. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bóle mięśni; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004)



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia bólu mięśni wynosi 2,30 (95% CI: 1,39; 3,79) i wykazuje znaczącość statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 2,3 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowany parametr NNH [8 (95% CI: 6; 12)] wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku. Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność statystyczną, metaanalizę wykonano w konserwatywnym modelu efektów losowych.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

5.7.5.5. Zaburzenia żołądka i jelit

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń żołądka i jelit przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia bólu brzucha; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Ból brzucha						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	56 (17,7 [^])	1,16 (0,76; 1,77)	-	Wysoka
	PL	308	48 (15,6 [^])			

Jedynie w badaniu NA-SPMS 2004 odnotowano wystąpienie bólu brzucha w okresie do 3 lat. Na podstawie powyższej tabeli obliczony iloraz szans wystąpienia bólu brzucha dla porównania INFB-1b vs PL wynosi 1,16 (95% CI: 0,76; 1,77) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

5.7.5.6. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń skóry i tkanki podskórnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wysypki; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Wysypka						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	77 (21,4)	2,29 (1,51; 3,49)	10 (7; 19)	Wysoka [±]
	PL	358	38 (10,6)			

[±]Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 2,02 (1,41; 2,89);

Jedynie w badaniu europejskim (EU-SPMS 1998) autorzy odnotowali wystąpienie wysypki wśród pacjentów z SPMS leczonych INFB-1b vs PL w okresie do 3 lat. Obliczony iloraz szans wystąpienia wysypki wynosi 2,29 (95% CI: 1,51; 3,49) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia wysypki w grupie INFB-1b jest 2,29 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie komparatora. Oszacowany parametr NNH [10 (95% CI: 7; 19)] wskazuje na istotność kliniczną otrzymanej różnicy.

5.7.6. Ocena stanu psychicznego pacjenta

5.7.6.1. Skala depresji Becka

Autorzy badania NA-SPMS 2004 oceniali depresję u pacjentów w skali depresji Becka (ang. Beck Depression Index, BDI). Depresja była monitorowana kwartalnie przy użyciu Inwentarzu depresji Becka (ang. Beck Depression Inventory), ale również poprzez raportowanie spontanicznych zdarzeń niepożądanych lub stosowania leków przeciwdepresyjnych.

Wyniki przedstawiono jako średnia zmiana liczby punktów w skali BDI dla 3-letniego okresu obserwacji względem wartości wyjściowych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Różnice średnich zmian w zakresie oceny depresji (BDI) względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE [^])*	MD (95% CI)	Istotność statystyczna, p	GRADE
NA-SPMS 2004	INFB-1b	317	-0,5 (0,4)	0,5 (-0,76; 1,76)	0,43	Średnia ^{^^}

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE [^]) [*]	MD (95% CI)	Istotność statystyczna, p	GRADE
(II A)	PL	308	-1,0 (0,5)		0,652 ^{**}	

^{*}Średnia zmiana względem wartości wyjściowych;

[^]W publikacji brak adnotacji czego dotyczy wartość i czy rzeczywiście jest to SE;

[^]Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych;

^{**}p podane przez autorów badania

Autorzy badania podają, iż obliczona wartość p dla różnicy INFB-1b vs PL w ocenie tego punktu końcowego wyniosła 0,652. Zarówno na podstawie wyniku obliczonego przez autorów niniejszej analizy, jak i przez autorów publikacji, wynik nie wykazuje znamienności statystycznej, a więc nie wykazano związku pomiędzy zastosowanym leczeniem a nową lub pogarszającą się depresją.

Dodatkowo w badaniu przedstawiono liczby i odsetki pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne w grupach ONFB-1b vs PL wynoszące odpowiednio 90 (29%) vs 92 (29%). A zatem nie odnotowano znaczących statystycznie różnic pomiędzy grupami w ocenie stosowania leków przeciwdepresyjnych (p=0,987).

5.7.6.2. Skala MADRS (The Montgomery Asberg Depression Rating Scale)

Autorzy badania EU-SPMS 1998 oceniali kwartalnie w okresie obserwacji do 3 lat zmiany nastroju oraz ryzyko popełnienia samobójstwa u pacjentów w skali MADRS (ang. The Montgomery Asberg Depression Rating Scale) – ocena obserwatora. Autorzy publikacji komentują, iż częstość wystąpienia nowej lub pogarszającej się depresji u pacjentów w grupie stosującej interferon beta-1b nie była zwiększona zarówno w ocenie kwartalnego monitoringu z użyciem skali MADRS, jak i w ocenie spontanicznie raportowanych zdarzeń niepożądanych. Samobójstwa lub próby samobójcze odnotowano u 5 pacjentów w grupie PL oraz u 3 pacjentów w grupie INFB-1b.

5.7.7. Parametry laboratoryjne i życiowe

W próbie klinicznej EU-SPMS 1998 autorzy stwierdzili, iż podobnie jak w innych badaniach, odnotowano wyższy odsetek pacjentów leczonych INFB-1b z nieprawidłowymi wartościami enzymów wątrobowych oraz nieprawidłową liczbą białych krwinek. Wszystkie nieprawidłowości enzymów wątrobowych spontanicznie wracały do normy lub były regulowane poprzez redukcje dawki INFB-1b lub zastosowanie przerwanej terapii. Autorzy tego eksperymentu podkreślają, iż klinicznie istotne nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych były odnotowywane rzadko i były jasno związane z leczeniem interferonem beta-1b jedynie w przypadku limfopenii (zmniejszenia liczby limfocytów we krwi).

Szczegółowe dane odnośnie parametrów laboratoryjnych zaprezentowane w publikacji NA-SPMS 2004 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń parametrów laboratoryjnych; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Poziom limfocytów ($\times 10^3/\text{mm}^3$), 3 stopień toksyczności, def. 0,50 – 0,74						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	62 (20)	4,16 (2,37; 7,30)	8 (6; 12)	Wysoka [±]
	PL	308	17 (6)			
Poziom limfocytów ($\times 10^3/\text{mm}^3$), 4 stopień toksyczności, def. <0,50						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	17 (5)	3,43 (1,25; 9,43)	27 (16; 113)	Wysoka [±]
	PL	308	5 (2)			
Poziom aminotransferaz glutaminowo-szczawianowych w surowicy (\times ULN), 3 stopień toksyczności, def. 10,1 - 20						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	1 (<1)	0,97 (0,06; 15,57) [^]	-	Wysoka
	PL	308	1 (<1)			

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Poziom aminotransferaz glutaminowo-pirogronowych w surowicy (x ULN), 3 stopień toksyczności, def. 10,1 - 20						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	2 (1)	0,97 (0,14; 6,93) [^]	-	Wysoka
	PL	308	2 (1)			

ULN – górna granica normy;

[^]Obliczono metodą Peto;

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 3,54 (2,12;5,92); ¥RR (95% CI) = 3,30 (1,23; 8,84)

Na podstawie powyższych wyników badania NA-SPMS 2004 stwierdzić można istotnie wyższe częstotliwości występowania limfopenii (odchyłeń poziomu limfocytów 3 i 4 stopnia toksyczności) w grupie analizowanej interwencji (INFB-1b) w porównaniu do PL. Obliczone ilorazy szans zmniejszonego poziomu limfocytów we krwi 3 i 4 stopnia toksyczności wynoszą odpowiednio 4,16 (95% CI: 2,37; 7,30) oraz 3,43 (95% CI: 1,25; 9,43) i wykazują znamienności statystyczne na korzyść PL. A zatem szanse wystąpienia omawianych zaburzeń w grupie INFB-1b są odpowiednio 4,16 i 3,43 razy wyższe od analogicznych w grupie PL. Oszacowane dla tych punktów końcowych parametry NNH wynoszą odpowiednio 8 (95% CI: 6; 12) i 27 (95% CI: 16; 113) i wskazują na istotność kliniczną otrzymanej różnicy (w pierwszym przypadku) i brak tej istotności (w drugim przypadku).

W badaniu NA-SPMS 2004 w żadnej z grup terapeutycznych nie wystąpiły odchylenia poziomu aminotransferaz (glutaminowo-szczawianowych oraz glutaminowo-pirogronowych) w surowicy 4-tego stopnia toksyczności, definiowanego jako poziom przekraczający ponad 20-krotnie górną granicę normy, wśród analizowanej populacji w 3 letnim okresie obserwacji.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w szansie wystąpienia odchyłeń poziomu aminotransferaz wątrobowych 3 stopnia toksyczności.

6. POSZERZONA ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

6.1. Badania *extension* EU-SPMS

W ramach wyszukiwania odnaleziono dwa abstrakty konferencyjne *Kuhle 2004* i *Kuhle 2006* dotyczące nieopublikowanych badań typu *extension* EU-SPMS [27, 28], które uwzględniały dane z zakresu skuteczności dla długiego okresu obserwacji (8 i 10 lat). Z uwagi na brak innych danych dla wydłużonego okresu obserwacji, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dane z odnalezionych abstraktów.

Po fazie podwójnie zaślepionej (trwającej 36 miesięcy) zaferowano pacjentom uczestnictwo w badaniu typu *open-label*, które trwało kolejne 18 miesięcy. W badanie 8-letnie zaangażowało się 16 ośrodków (z 35 uczestniczących w badaniu EU-SPMS 1998), które zrekrutowały 340 pacjentów (47%) z 718 pacjentów uczestniczących w fazie *double-blind*. Z czego 207 pacjentów (61%) ukończyło badanie *open-label* (27 pts przerwało wcześniej, 106 pts nie uczestniczyło w tej fazie). A więc 222/340 (65%) pacjentów włączono do 8 letniego badania *extension* EU-SPMS. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu *extension* byli w podobnym wieku i mieli podobną liczbę punktów w skali EDSS na wyjściu w porównaniu do tych pacjentów nie włączonych do fazy *extension*, ale mieli mniejsze pogorszenie choroby w skali EDSS podczas 36-miesięcznej fazy pierwotnej.

W badaniu 10-letnim brało udział 15 ośrodków, w których zebrano dane z zakresu oceny progresji niepełnosprawności w skali EDSS, rzutów oraz historii leczenia dla 239 pacjentów z 325 pierwotnie zrandomizowanych w tych ośrodkach (73,5%). Wśród tych 119 pts było leczonych INFB-1b, a 120 pts podawano PL w fazie *double-blind*. Po 10 latach, 123 pts (51,5%) było wciąż leczonych, z czego 85/123 (69,1%) interferonem beta-1b.

Oceny klinicznej dokonywano co 6 i 12 miesięcy. W abstraktach przedstawiono dane jedynie z zakresu skuteczności terapii interferonem beta-1b.

6.1.1. Skuteczność – okres obserwacji 8 lat

Spośród 222 pts 112 pts uczestniczyło w fazie *extension* EU-SPMS w okresie obserwacji do 96 miesięcy lub dłużej (56 pts vs 56 pts pierwotnie przypisanych do dwóch grup w fazie *double-blind*). W tej grupie pacjentów średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS na końcu badania *extension* vs wartości wyjściowe była znacząco niższa w porównaniu do pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy PL (średnia zmiana wyniosła 0,42 vs 0,81; $p=0,05$). Różnica ta utrzymywała się do 96 miesiąca (średnia zmiana EDSS wyniosła 0,8 vs 1,29; $p=0,04$). W miesiącu 96 58% pts było wciąż leczonych, z czego 74% interferonem beta-1b.

6.1.2. Skuteczność – okres obserwacji 10 lat

Średnia zmiana EDSS z wartości wyjściowych do 120 miesiąca wyniosła $1,87 \pm 1,78$ w grupie pierwotnie zrandomizowanej do INFB-1b oraz $2,21 \pm 1,53$ w grupie pierwotnie przypisanej do placebo. A więc po 10 latach obserwowano wciąż widoczną korzyść względną odnośnie progresji ocenianej w skali EDSS u pacjentów, którzy pierwotnie przyjmowali aktywne leczenie interferonem beta-1b.

Podsumowując badania w długim okresie obserwacji, choć dane dotyczą jedynie części pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grup terapeutycznych w fazie *double-blind*, otrzymane wyniki świadczą o istotnym korzystnym wpływie analizowanej interwencji na progresję niepełnosprawności u pacjentów, którzy od początku (jak najwcześniej) rozpoczęli terapię interferonem beta-1b w odniesieniu do pacjentów, którzy rozpoczęli terapię po 36 miesiącu badania EU-SPMS.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

6.2. Badanie obserwacyjne Rio 2007

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jednoośrodkowe badanie obserwacyjne: Rio 2007 [37], w którym oceniano efektywność praktyczną produktu leczniczego Betaferon® u pacjentów z SPMS w okresie obserwacji do 7 lat.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania Rio 2007 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (Rio 2007)

Badanie	Rio 2007 (IV C)
Liczba ośrodków	jednoośrodkowe
Metodyka	obserwacyjne
Informacje o utracie pacjentów z badania	Tak: 52/146 (36%) pacjentów przerwało leczenie
Źródła finansowania	Brak danych
Publikacje do badania	Rio 2007 [37]

6.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania Rio 2007 przedstawiono poniżej.

Tabela 45.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Rio 2007)

Rio 2007 (IV C)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ze zdiagnozowanym SPMS z wyjściową oceną w skali EDSS 3-6,5 oraz historią dwóch lub więcej rzutów lub wzrostem o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 146 pacjentów włączonych do badania Rio 2007.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 46.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Rio 2007)

Parametr	Rio 2007 (IV C)
Liczebność populacji, N	146
Wiek w latach, średnia	45,1 (10,2)
Płeć męska	38%
Płeć żeńska	62%
Czas trwania choroby	13 (7,8)
Wyjściowa ocena EDSS	5,4 (1,2)
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	1,3 (1,3)
Zmiany oceny w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat	1,1 (0,8)
Osoby, u których nie wystąpiły rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat	58

Podane w tabeli wartości to średnie (SD).

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Rio 2007 zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 146 pacjentów ze zdiagnozowanym SPMS, z oceną w skali EDSS 3-6,5, spełniających dodatkowo wyżej wymienione kryteria.

6.4. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (interferon beta-1b) zastosowanej w badaniu Rio 2007.

Badanie	I	Dawkowanie	Czas trwania badania	Czas obserwacji pacjentów (mediana (zakres))
Rio 2007 (IV C)	Interferon beta-1b	8 MUI co drugi dzień	7 lat	60 miesięcy (12-115 miesięcy)

Badanie obejmowało lata 1998-2005 i pacjentów z SPMS, którzy w tym czasie zgłosili się do kliniki i rozpoczęli terapię interferonem beta-1b.

Nie podano informacji dotyczących stosowania leków dodatkowych innych niż oceniany (tj. interferon beta-1b) podczas badania.

6.5. Skuteczność

6.5.1. Potwierdzona progresja niepełnosprawności

W badaniu Rio 2007 progresja niepełnosprawności była definiowana jako wzrost o co najmniej 1 punkt w skali EDSS (0,5 pkt u pacjentów z wyjściową oceną w skali EDSS > 6), potwierdzony po 6 miesiącach i utrzymujący się do końca okresu obserwacji. Progresja niepełnosprawności różniła się pomiędzy subpopulacją pacjentów, u których zaobserwowano ≥ 2 rzutów w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania oraz u pacjentów z jednym rzutem lub takich, u których rzuty w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania w ogóle nie wystąpiły.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 47. Liczby i odsetki pacjentów oraz obliczony przez autorów badania hazard względny wystąpienia progresji niepełnosprawności; INFB-1b (Rio 2007)

Badanie	Pacjenci	N	n (%)	HR (95% CI)	p
Potwierdzona progresja niepełnosprawności					
Rio 2007 (IVC)	≥2 rzutów w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania	61	52 (84)	*1,97 (1,27; 3,07)	*0,002
	≤1 rzutu w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania	85	39 (45)		

#badanie obserwacyjne

*obliczone przez autorów badania

Z powyższych danych wynika, że u pacjentów z aktywnością rzutową IFNB-1b w mniejszym stopniu przeciwdziałała progresji choroby (84% pacjentów wykazało potwierdzoną progresję MS), w porównaniu z subpopulacją pacjentów z ≤1 rzutu w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania (45% pacjentów z potwierdzoną progresją MS), co potwierdza wartość HR (1,97 (95% CI: 1,27; 3,07)) i p=0,002.

W niniejszym rozdziale omówiono jedynie pojedynczy punkt końcowy, ze względu na brak odpowiedniej liczby danych oraz osobnych wyników dla analizowanej populacji, dotyczących innych punktów końcowych. Powyższe dane potwierdzają skuteczność interferonu beta-1b w hamowaniu progresji SPMS oraz wskazują na zależność pomiędzy skutecznością leku a aktywnością rzutową pacjentów.

7. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest rekombinowany interferon beta-1b występujący w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do iniekcji podskórnych (250 µg/ml rekombinowanego interferonu beta-1b po rozpuszczeniu tj. 8 MIU) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa opiera się na identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Betaferon®.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Betaferon® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 20.02.2015, pochodzące w szczególności ze stron internetowych European Medicines Agency (EMA) [27], Food and Drug Administration (FDA) [30] i Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URLP) [31].

7.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem rekombinowanego interferonu beta-1b (produkt Betaferon®) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*), jak i urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: EMA [27], FDA [30] oraz URPL [31].

Mając na uwadze wytyczne AOTMiT [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania bez randomizacji oraz badania obserwacyjne w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w danych znajdujących się na stronie FDA [30], sprawozdaniach EPAR (EMA) [27], a w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego [8].

Z uwagi na brak dostępu do aktualnego raportu PSUR w niniejszej ocenie bezpieczeństwa nie przedstawiono takich danych.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest rekombinowany interferon beta-1b (produkt Betaferon®).

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na typ badań czy rodzaj komparatora.

Ponieważ w wyniku wyszukiwania odnaleziono niewiele danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji, analitycy postanowili poszerzyć kryteria włączenia o populację MS w różnych stadiach choroby.

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego dla preparatu Betaferon®[8] wyodrębniono ogólnoustrojowe działania niepożądane potencjalnie lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu leczniczego Betaferon®. Poniższe działania niepożądane odnotowano w czasie trwania badań klinicznych. Działania niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania. Uwzględniono działania niepożądane występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Tabela 48 Częstość występowania działań niepożądanych potencjalnie lub prawdopodobnie związanych ze stosowaniem produktu Betaferon® w oparciu o ChPL [8].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia ze strony krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		+		
	Małopłytkowość			+	
	Mikroangiopatia zakrzepowa w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS)				+
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne				+
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	+			
	Nadczynność tarczycy, zaburzenia tarczycy				+
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała		+		
	Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi			+	
Zaburzenia psychiczne	Splątanie		+		
	Próby samobójcze, niestabilność emocjonalna			+	
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki			+	

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia serca	Tachykardia		+		
	Kardiomiopatia				+
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli				+
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie trzustki				+
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi		+		
	Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zapalenie wątroby			+	
	Uszkodzenie wątroby (w tym zapalenie wątroby), niewydolność wątroby				+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, świąd, łysienie		+		
	Przebarwienie skóry			+	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	+			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych			+	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwotok miesiączkowy		+		

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż u osób przyjmujących rekombinowany interferon beta-1b bardzo często obserwuje się bóle stawów oraz niedoczynność tarczycy. Częste są także: niedokrwistość, zwiększenie bądź zmniejszenie masy ciała, splątanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej tj.: pokrzywka, świąd, łysienie, oraz krwotok miesiączkowy.

Dodatkowo w ChPL preparatu Betaferon®, zwrócono uwagę, iż w wyniku stosowania produktu leczniczego może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje tj.: skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka), wskutek których konieczne może okazać się przerwanie stosowania produktu Betaferon® i podjęcie odpowiedniego leczenia. Dodatkowo, w miejscu wstrzykiwania leku u pacjentów obserwowano martwicę, która w niektórych przypadkach wymagała interwencji chirurgicznej [8].

Informacje dotyczące interakcji produktu leczniczego Betaferon® z innymi lekami, a także ostrzeżenia i środki ostrożności związane z jego stosowaniem w oparciu o ChPL zostały szczegółowo opisane w Analizie Problemu Decyzyjnego, w rozdziale dotyczącym omawianej interwencji.

7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2, 3] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [27], *Food and Drug Administration* [30] oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [31].

Na stronie EMA odnaleziono informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Betaferon® [32], które wskazują, że najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w tym przypadku są objawy grypopodobne (gorączka, dreszcze, bóle stawów, ogólne złe samopoczucie), pocenie się, bóle głowy, bóle mięśni oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku. Zdarzenia niepożądane są typowe dla początkowego okresu leczenia, jednak z czasem stopniowo mijają. Na stronie EMA znaleziono również informacje, że produkt leczniczy Betaferon® nie powinien być stosowany u osób z alergią na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub jakiegokolwiek inny składnik leku. Nie wolno rozpoczynać terapii produktem leczniczym Betaferon® podczas ciąży. W przypadku, gdy pacjentka zajdzie w ciążę podczas terapii, powinna skonsultować się z lekarzem. Produktu leczniczego Betaferon® nie wolno stosować u osób cierpiących na depresję oraz u pacjentów, u których występują myśli samobójcze, a także u osób z niewyrównaną chorobą wątroby.

Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Betaferon® [33], a także informacje, kiedy lek ten nie powinien być stosowany lub może być stosowany z zachowaniem szczególnej ostrożności [34]. Według odnalezionych danych najczęściej występującymi podczas terapii reakcjami niepożądanymi (występującymi z częstotliwością o co najmniej 5% większą w przypadku stosowania interwencji w porównaniu z placebo) są reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku, limfopenia, objawy grypopodobne, bóle mięśni, leukopenia, neutropenia, zwiększony poziom enzymów wątrobowych, bóle głowy, ogólne nasilenie objawów bólowych, wysypka, bezsenność, bóle brzucha i osłabienie. Dodatkowo FDA wskazuje na konieczność zachowania ostrożności podczas stosowania preparatu Betaferon® u osób z depresją, u osób z zaburzeniami napadowymi lub chorobami serca, a także o konieczności powiadamiania pacjentek o ryzyku związanym ze stosowaniem preparatu podczas ciąży. Stopniowe dostosowywanie dawki (titracja) oraz stosowanie leków przeciwbólowych podczas rozpoczęcia leczenia interferonem beta-1b może pomóc w zmniejszeniu wystąpienia objawów grypopodobnych.

Na stronie URPL nie znaleziono żadnych nowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Betaferon®.

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Betaferon®, aktualne na dzień 22 lutego 2015 r.

7.5. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie opublikowanych przeglądów systematycznych

W celu ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego preparatu autorzy niniejszego raportu postanowili poszerzyć dodatkową analizę bezpieczeństwa poprzez włączenie do niej danych pochodzących z przeglądów systematycznych.

W związku z faktem, iż najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej) odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, zasadnym jest ich przeanalizowanie pod kątem identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

Mając powyższe na uwadze, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono przeglądy systematyczne:

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

La Mantia 2012 [39] (La Mantia 2013 [40]);

Filippini 2013 [42].

Publikacje te zostały szczegółowo opisane w rozdziale 3: Opublikowane przeglądy systematyczne.

W przypadku przeglądu *La Mantia 2012* autorzy publikacji analizowali dwa punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa, które były analizowane dla populacji i interwencji zgodnej z założonym w niniejszej analizie PICO. Były to: wystąpienie alergii/wysypki oraz reakcje w miejscu podania leku. W przypadku alergii/wysypki, parametr RR nie wykazał istotności statystycznej: 1,57 (95% CI: 0,99; 2,48), $p=0,055$. Z kolei w przypadku reakcji w miejscu podania, wykazano bardzo silny związek między interwencją i punktem końcowym: RR: 3,84 (95% CI: 3,11; 4,74), $p<0,00001$. Parametr RR wskazuje w tym przypadku, że ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu podania leku w grupie eksperymentalnej jest prawie 4 razy większe od ryzyka w grupie kontrolnej.

W przeglądzie *Filippini 2013* dla populacji i interwencji zgodnej z analizowaną w niniejszej AKL brano pod uwagę jeden punkt końcowy związany z bezpieczeństwem: przerwanie badania ze względu na zdarzenia niepożądane. Obliczony dla tego punktu końcowego parametr OR wyniósł 0,94 (95% CI: 0,72; 1,22), nie wykazano zatem znamienności statystycznej.

7.6. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie badań obserwacyjnych i nierandomizowanych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, dane dotyczące poszerzonej oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań RCT, włączonych wcześniej do analizy skuteczności, często nie są wystarczające z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji lub zbyt małej liczby pacjentów do nich włączonych. A zatem, kryteria włączenia badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa można rozszerzyć o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną oraz badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji badań RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika.

W celu ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego preparatu autorzy niniejszego raportu postanowili poszerzyć dodatkową analizę bezpieczeństwa poprzez włączenie do niej danych pochodzących z badań obserwacyjnych i nierandomizowanych, przeprowadzonych na jak największej populacji pacjentów oraz w jak najdłuższym horyzoncie czasowym.

Mając powyższe na uwadze, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono badania:

- *Li 2014 [35] (NCT00370071 [36]);*
- *Rio 2007 [37];*
- *La Mantia 2006 [38].*

7.6.1. Badanie *Li 2014 (NCT00370071)*

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono również jedno wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne 3 fazy prowadzone w schemacie otwartym (*open-label*), w którym oceniano efektywność kliniczną leczenia interferonem beta-1b w dawce wynoszącej 250 µg podawanej co drugi dzień w populacji chińskich pacjentów z RRMS lub SPMS (*Li 2014, NCT00370071*) [35, 36].

Autorzy raportu włączyli badanie *Li 2014* do poszerzonej oceny bezpieczeństwa z uwagi na szczegółową analizę bezpieczeństwa przeprowadzoną dla każdego z pacjentów. Okres trwania badania wyniósł 9 miesięcy.

Wyniki badania zostały przedstawione w publikacji *Li 2014 [35]* oraz w rejestrze *ClinicalTrials.gov: NCT00370071 [36]*.

W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródła

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

dotatkowego w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku niezgodności pomiędzy źródłami wybierano dane z publikacji pełnotekstowej.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *Li 2014* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Li 2014*)

Badanie	<i>Li 2014</i> (IV C)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe
Metodyka	jednoramiennie, 3 fazy
Informacje o utracie pacjentów z badania	Tak: 37/39 pacjentów ukończyło badanie
Źródła finansowania	Bayer Healthcare
Publikacje do badania	<i>Li 2014</i> [35], rekord z rejestru <i>ClinicalTrials.gov</i> : NCT00370071 [362]
Identyfikator badania	NCT00370071

7.6.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Li 2014* przedstawiono poniżej.

Tabela 50.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*Li 2014*)

	<i>Li 2014</i> (IV C)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci pochodzenia chińskiego w wieku 16-55 lat ze zdiagnozowanym RRMS lub SPMS, u których nie wystąpił rzut choroby w okresie 30 dni przed włączeniem do badania, u których zdiagnozowano co najmniej trzy zmiany na obrazach T2-zależnych oraz co najmniej 1 zmianę ulegającą wzmocnieniu Gd podczas badania MRI oraz pacjenci, z oceną w skali EDSS w zakresie 0-5 Kobiety w wieku rozrodczym musiały wyrazić zgodę na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych oraz wykazać negatywny wynik testu ciążowego
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których zdiagnozowano jakąkolwiek inną niż MS chorobę, która mogłaby lepiej tłumaczyć objawy i dolegliwości pacjentów, osoby z infekcją HIV, aktywnym zapaleniem wątroby typu A lub kiłą, historia lub objawy niedoborów odporności, epilepsja nie kontrolowana w odpowiedni sposób poprzez leczenie, inne poważne schorzenia, choroba reumatyczna, choroby serca, choroby psychiczne, ciąża lub laktacja, obecność jakichkolwiek czynników, które mogą wpływać na wyniki MRI lub inne oceniane w badaniu parametry, Historia stosowania różnych substancji bez wyraźnych ram czasowych Alergia na gadolin DTPA Alergia na białka ludzkie, nietolerancja paracetamolu, ibuprofenu Wcześniejsza rekrutacja do tego badania Udział w innym badaniu

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 39 pacjentów włączonych do badania *Li 2014*.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 51.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Li 2014)

Parametr	Li 2014 (IV C)	
Liczebność populacji, N	39	
Wiek w latach, średnia (pełny zakres)	31,6 (17-58)	
Płeć męska	13	
Płeć żeńska	26	
Typ stwardnienia rozsianego	RRMS	36
	SPMS	3

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Li 2014 zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 39 pacjentów chińskiego pochodzenia z RRMS lub SPMS, z oceną w skali EDSS 0-5, spełniających dodatkowo wyżej wymienione kryteria.

7.6.1.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (interferon beta-1b) zastosowanej w badaniu Li 2014.

Tabela 52.
Charakterystyka interwencji (Li 2014)

Badanie	I	Dawkowanie	Sposób podania leku	Czas trwania badania	Całkowity czas leczenia
Li 2014 (IV C)	Interferon beta-1b	250 µg co drugi dzień	podskórnie	9 miesięcy	6 miesięcy

Badanie obejmowało 2 fazy: faza przed leczeniem trwająca 3 miesiące, podczas której nie stosowano żadnego specyficznego leczenia przeciw MS, 6-miesięczna faza leczenia (w tym faza miareczkowania trwająca 19 dni).

Nie podano informacji dotyczących stosowania leków dodatkowych innych niż oceniany (tj. interferon beta-1b) podczas badania.

7.6.1.3. Bezpieczeństwo

Autorzy badania Li 2014 analizowali bezpieczeństwo stosowania interferonu beta-1b w czasie 6 miesięcy trwania badania z uwzględnieniem takich punktów końcowych jak: przerwania leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane (AEs). Ocena bezpieczeństwa tego okresu została przedstawiona dla populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę niezamaskowanego interferonu beta-1b (N= 39 pacjentów). Okres leczenia i jednoczesnej obserwacji wyniósł 6 miesięcy.

7.6.1.4. Przerwanie leczenia

Wszyscy pacjenci włączeni do badania Li 2014 przyjęli co najmniej jedną dawkę ocenianego leku i zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa. Badanie ukończyło 37 na 39 włączonych pacjentów. Powodem rezygnacji pacjentów z udziału w badaniu nie były zdarzenia niepożądane.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 53.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania leczenia (Li 2014)

Badanie	Powody przerwania leczenia	Interferon beta-1b; n/N (%)
Li 2014 (IV C)	Decyzja pacjenta	2/39 (5,1%)

7.6.1.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu Li 2014 analizowano również częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. serious AEs). U pacjentów stosujących ocenianą interwencję przez 6 miesięcy odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 54.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (Li 2014)

Badanie	AEs	Interferon beta-1b; n/N (%)
Li 2014 (IV C)	-	0/39 (0%)

7.6.1.6. Zdarzenia niepożądane ogółem

Autorzy badania Li 2014 przedstawili szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących w czasie zastosowanego leczenia (AEs). Dane zostały przedstawione jako liczba osób, u których obserwowano dane zdarzenie niepożądane.

Tabela 55.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane AEs (Li 2014)

Badanie	AEs	Częstość występowania AEs N= 39 pacjentów
Li 2014 (IV C)	Objawy grypopodobne	16 (41%)
	Zaburzenia czynności wątroby	7 (18%)
	Bóle głowy	6 (15%)
	Bóle mięśni	5 (13%)
	Ból w miejscu wstrzyknięcia, bóle stawów,	4 (10%)
	zmęczenie, rumień w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, zapalenie nosogardła,	3 (8%)
	Spadek poziomu hormonu stymulującego tarczycę we krwi, bóle kończyn, zawroty głowy	2 (5%)
	Ból ucha, szum w uszach, zawroty głowy typu vertigo, niedoczynność tarczycy, zaburzenia ruchów gałek ocznych, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, astenia, generalny ból, złamanie kości strzałkowej, wzrost stężenia glukozy we krwi, spadek liczby białych krwinek, dolegliwości odczuwane w kończynach, skurcze mięśni, porażenie nerwu twarzowego, drżenie, depresja, krwimocz, kamica nerkowa, krwotok miesięczkowy, opóźnienie miesiączki, nadmierne pocenie się, niedoczulica twarzy, świąd, guzki podskórne	1 (2,6%)

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu zaliczono: objawy grypopodobne, zaburzenia czynności wątroby, bóle głowy i mięśni. Należy podkreślić, iż częstość wyżej wymienionych AEs poza objawami grypopodobnymi jest stosunkowo niska.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że interferon beta-1b podawany co drugi dzień w dawce 250 µg jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym typu RR oraz SP.

7.6.2. Badanie Rio 2007 [37]

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono również jedno badanie obserwacyjne prowadzone w schemacie otwartym (*open-label*), w którym oceniano efektywność kliniczną leczenia interferonem beta-1b w dawce wynoszącej 8 MIU podawanej co drugi dzień w populacji pacjentów z SPMS (Rio 2007) [37].

Autorzy raportu włączyli badanie Rio 2007 do poszerzonej oceny bezpieczeństwa z uwagi na analizę bezpieczeństwa przeprowadzoną w populacji składającej się z pacjentów wyłącznie z SPMS oraz długi okres obserwacji działań niepożądanych (średni czas obserwacji to 60 miesięcy)

Wyniki badania zostały przedstawione w publikacji Rio 2007.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania Rio 2007 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (Rio 2007)

Badanie	Rio 2007 (IV C)
Liczba ośrodków	jednoośrodkowe
Metodyka	obserwacyjne
Informacje o utracie pacjentów z badania	Tak: 52/146 (36%) pacjentów przerwało leczenie
Źródła finansowania	Brak danych
Publikacje do badania	Rio 2007 [37]

7.6.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania Rio 2007 przedstawiono poniżej.

Tabela 57.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Rio 2007)

Rio 2007 (IV C)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ze zdiagnozowanym SPMS z wyjściową oceną w skali EDSS 3-6,5 oraz historią dwóch lub więcej rzutów lub wzrostem o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 146 pacjentów włączonych do badania Rio 2007.

Tabela 58.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Rio 2007)

Parametr	Rio 2007 (IV C)
----------	-----------------

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Parametr	Rio 2007 (IV C)
Liczebność populacji, N	146
Wiek w latach, średnia	45,1 (10,2)
Płeć męska	38%
Płeć żeńska	62%
Czas trwania choroby	13 (7,8)
Wyjściowa ocena EDSS	5,4 (1,2)
Rzuty w ciągu ostatnich 2 lat	1,3 (1,3)
Zmiany oceny w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat	1,1 (0,8)
Osoby, u których nie wystąpiły rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat	58

Podane w tabeli wartości to średnie (SD).

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Rio 2007* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 146 pacjentów ze zdiagnozowanym SPMS, z oceną w skali EDSS 3-6,5, spełniających dodatkowo wyżej wymienione kryteria.

7.6.2.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (interferon beta-1b) zastosowanej w badaniu *Rio 2007*.

Badanie	I	Dawkowanie	Czas trwania badania	Czas obserwacji pacjentów (mediana (zakres))
<i>Rio 2007</i>	Interferon beta-1b	8 MUI co drugi dzień	7 lat	60 miesięcy (12-115 miesięcy)

Badanie obejmowało lata 1998-2005 i pacjentów z SPMS, którzy w tym czasie zgłosili się do kliniki i rozpoczęli terapię interferonem beta-1b.

Nie podano informacji dotyczących stosowania leków dodatkowych innych niż oceniany (tj. interferon beta-1b) podczas badania.

7.6.2.3. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Rio 2007* analizowali bezpieczeństwo stosowania interferonu beta-1b z uwzględnieniem takich punktów końcowych jak: przerwanie leczenia oraz zdarzenia niepożądane (AEs). Okres leczenia i jednoczesnej obserwacji mieścił się w zakresie 12-115 miesięcy: dla 129 pacjentów wynosił co najmniej 12 miesięcy, a dla 89 pacjentów co najmniej 3 lata.

7.6.2.4. Przerwanie leczenia

Badanie *Rio 2007* przerwało 52 na 146 włączonych pacjentów. Powodem rezygnacji pacjentów z udziału w badaniu były m.in. zdarzenia niepożądane.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 59.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania leczenia (Rio 2007)

Badanie	Powody przerwania leczenia	Interferon beta-1b; n/N (%)
Rio 2007 (IV C)	Decyzja pacjenta	15 (10%)
	Brak skuteczności leczenia	24 (16%)
	Zdarzenia niepożądane	5 (3%)
	Zgony	4 (2,7%)

7.6.2.5. Zdarzenia niepożądane i zgony

Autorzy badania Rio 2007 przedstawili szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących w czasie zastosowanego leczenia (AEs). Dane zostały przedstawione jako liczba osób, u których obserwowano dane zdarzenie niepożądane.

Tabela 60.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane AEs (Rio 2007)

Badanie	AEs	Częstość występowania AEs (N=146 pacjentów)	
Rio 2007 (IV C)	Objawy grypopodobne	3 (2%)	
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	1 (0,7%)	
	Krwotok mózgowy	1 (0,7%)	
	półpasiec	1 (0,7%)	
	Zgony	Sepsa	3 (2%)
		Krwotok płucny	1 (0,7%)

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu zaliczono: objawy grypopodobne oraz sepsę. Należy podkreślić, iż częstość wyżej wymienionych AEs jest stosunkowo niska i mieści się w granicach 2%.

Podsumowując, przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że interferon beta-1b podawany co drugi dzień w dawce 8 MIU jest lekiem dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym typu SP.

7.6.3. Badanie nierandomizowane (La Mantia 2006 [38])

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono również jedno jednoosódkowe nierandomizowane badanie La Mantia 2006 [38] prowadzone w schemacie otwartym (*open-label*), w którym oceniano wpływ leczenia interferonem beta-1b, a także interferonem beta-1a oraz innymi lekami na występowanie bólów głowy u pacjentów z RRMS oraz SPMS. Betaferon beta-1b był stosowany w dawce wynoszącej 250 µg podawanej podskórnice co drugi dzień.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Autorzy raportu włączyli badanie *La Mantia 2006* do poszerzonej oceny bezpieczeństwa z uwagi na analizę występowania bólów głowy przeprowadzoną w populacji składającej się z pacjentów z SPMS oraz RRMS, u których stosowano betaferon beta-1b

Wyniki badania zostały przedstawione w publikacji *La Mantia 2006*.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *La Mantia 2006* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61.
Charakterystyka badania włączonego do analizy (*La Mantia 2006*)

Badanie	<i>La Mantia 2006 (IV C)</i>
Liczba ośrodków	jednoośrodkowe
Metodyka	nierandomizowane
Źródła finansowania	Brak danych
Publikacje do badania	<i>La Mantia 2006 [38]</i>

7.6.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *La Mantia 2006* przedstawiono poniżej.

Tabela 62.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*La Mantia 2006*)

	<i>La Mantia 2006 (IV C)</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z MS, którzy zgłosili się w określonym czasie do kliniki i którzy byli leczeni interferonami lub innymi immunoterapiami przez co najmniej 3 miesiące

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 150 pacjentów włączonych do badania *La Mantia 2006*.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 63.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów (La Mantia 2006)

Parametr	Leczenie interferonami	Inne terapie
Liczebność populacji, N	109	41
Wiek w latach, średnia (zakres)	40 (19-67)	37,2 (23-64)
Płeć męska	39 (36%)	11 (27%)
Czas trwania choroby, średnia (zakres)	13,7 (1-44)	12,8 (3-26)
Wyjściowa ocena EDSS, średnia (zakres)	3,6 (1-8,5)	2,6 (0-6)
Czas trwania terapii, średnia (zakres)	21 miesięcy (3-73)	28 miesięcy (3-71)
Typ MS	RR n (%)	37 (90,2)
	SP n (%)	4 (9,8%)
Typ leczenia n (%)	Betaferon: 54 (49,5)	Azatiopryna: 27 (66)
	Rebif: 18 (16,5)	
	Avonex: 37 (34)	Octan glatirameru: 14 (34)

Podane w tabeli wartości to średnie (SD).

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *La Mantia 2006* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 150 pacjentów ze zdiagnozowanym RRSM lub SPMS, spełniających dodatkowo wyżej wymienione kryteria.

7.6.3.2. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (interferon beta-1b) zastosowanej w badaniu *La Mantia 2006*.

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania	Czas trwania leczenia, średnia (zakres)
<i>La Mantia 2006</i> (IV C)	Interferon beta-1b	250 µg co drugi dzień	Podskórnice	21 miesięcy (3-73)

7.6.3.3. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *La Mantia 2006* analizowali bezpieczeństwo stosowania interferonu beta-1b z uwzględnieniem punktu końcowego, którym było wystąpienie bólów głowy. Okres leczenia i jednoczesnej obserwacji mieścił się w zakresie 3-73 miesięcy.

7.6.3.4. Przerwanie leczenia

Badanie *La Mantia 2006* nie zostało przerwane przez żadnego z włączonych pacjentów.

7.6.3.5. Zdarzenia niepożądane

Autorzy badania *La Mantia 2006* przedstawili szczegółowe dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w postaci bólów głowy występujących w czasie zastosowanego leczenia (AEs). Dane zostały przedstawione jako liczba osób, u których je obserwowano.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 64.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane AEs (La Mantia 2006)

Badanie	AEs	Częstość występowania AEs (N= 54 pacjentów)	
La Mantia 2006 (IV C)	Bóle głowy <i>de novo</i>	14 (26%)	
	Typ bólu głowy	Migreny (wszystkie typy)	5/14 (35,7%)
		Bóle głowy typu napięciowego	9/14 (64,3%)

Bóle głowy odnotowano u 26% pacjentów leczonych interferonem beta-1b, przy czym częściej miały miejsce bóle głowy typu napięciowego niż migreny.

8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

8.1. Analiza główna

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono badania z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące interferon beta-1b (INFB-1b) z placebo (PL) i przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS).

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 opublikowane (*EU-SPMS 1998* [13, 14, 15, 16, 17, 20] i *NA-SPMS 2004* [18, 19, 20]), randomizowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania interferonu beta-1b podawanego w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień (w dawce 8 milionów IU INFB-1b) z placebo podawanym w tej samej postaci w okresie obserwacji do 3 lat, w populacji dorosłych pacjentów z SPMS.

Pomimo, iż badania zaprojektowane były na nieco szerszą w stosunku do analizowanej populację możliwe było wyekstrahowanie danych dla populacji docelowej (pacjentów dorosłych z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami: co najmniej 1 rzut choroby oraz EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem) w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego. Z uwagi na brak dostępu do innych danych odnoszących się do wyselekcjonowanej populacji docelowej, celem przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b postanowiono przedstawić również wyniki dla poszerzonej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) oraz dostępne dane dla pacjentów z SPMS z rzutami. Warto dodać, iż ok. 70% pacjentów w badaniu *EU-SPMS 1998* oraz blisko 50% pacjentów w badaniu *NA-SPMS 2004* stanowiło populację zbliżoną do wnioskowanej (pacjenci z SPMS z rzutami).

Obie analizowane próby kliniczne są wieloośrodkowymi, randomizowanymi, poprawnie zaprojektowanymi próbami klinicznymi (podtyp II A) przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych, które otrzymały po 5 pkt. w skali Jadad (na 5 możliwych do zdobycia), co świadczy o ich wysokiej wiarygodności wewnętrznej.

Zarówno eksperyment *EU-SPMS 1998* (zaplanowany na 36 miesięcy leczenia + 3 miesiące okresu obserwacji), jak i badanie *NA-SPMS 2004* (3 letnie) przerwano wcześniej (analiza *interim*) z uwagi na wykazaną skuteczność w badaniu europejskim oraz w oparciu o wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego wskazujące, że dalsza kontynuacja badania nie wpłynie na ich zmianę w badaniu amerykańskim (około 85% danych w każdym badaniu uwzględniono w analizie).

W badaniach *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* testowano hipotezę *superiority* umożliwiającą wykazanie wyższości INFB-1b nad placebo w zakresie oceny progresji niepełnosprawności: odsetka pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności w 3 roku próby.

Autorzy niniejszego raportu nie stwierdzili heterogeniczności metodologicznej i pomimo niewielkich różnic pod względem klinicznym (dotyczącym zaawansowania choroby) podjęli próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników dwóch ww. badań dla wspólnych punktów końcowych ocenianych w okresie obserwacji do 3 lat (wszyscy pacjenci byli w badaniu przez co najmniej 2 lata).

8.1.1. Wyniki: dorośli pacjenci z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami i EDSS>1 (INFB-1b vs PL)

Łącznie analizą dotyczącą pacjentów z SPMS z rzutami i EDSS >1 objęto 346 pacjentów, z czego 178 pts przypisano do grupy poddanej terapii interferonem beta-1b, a 168 pts do grupy placebo. Długość okresu leczenia (2 - 3 lata) oraz liczebność badanej populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

W dwóch badaniach (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) dla analizowanej populacji docelowej można było wyodrębnić wyniki jedynie dla pierwszorzędnego punktu końcowego z zakresu oceny skuteczności: czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności. Dane dotyczące wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniach są przedstawione dla punktu odcięcia (*cut off*) i dotyczą okresu 893 dni dla grupy INFB-1b i 549 dni dla grupy PL (40% kwantyl) w badaniu *EU-SPMS 1998* oraz okresu 981 dni dla grupy INFB-1b i 750 dni dla grupy PL (30% kwantyl) w badaniu *NA-SPMS 2004*. Analizę w próbach przeprowadzono przy użyciu funkcji przeżycia estymowanej krzywą Kapłana-Meiera.

Obliczone przez autorów badania *Kappos 2004* względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w analizowanej populacji pacjentów z rzutami oraz zmianą EDSS >1 wynosi 0,53 (95% CI: 0,37; 0,78), co oznacza, że ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 47% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora. Wynik ten jest znamieny statystycznie i klinicznie na korzyść analizowanej interwencji.

8.1.2. Wyniki: dorośli pacjenci z SPMS (INFB-1b vs PL)

Łącznie analizą dotyczącą pacjentów z SPMS objęto 1343 pacjentów, z czego 677 pts przypisano do grupy poddanej terapii interferonem beta-1b, a 666 pts do grupy placebo. Długość okresu leczenia (2 - 3 lata) oraz liczebność badanej populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

W badaniach *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* wyodrębniono wyniki dla szerzej ujętej populacji pacjentów z SPMS (populacja ITT) dla punktów końcowych skuteczności dotyczących progresji niepełnosprawności, aktywności rzutowej, zmian w obrazach MRI, odpowiedzi na leczenie różnie definiowanej oraz jakości życia, a także dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa terapii (przerwania leczenia, przerwania badania, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane oraz parametry życiowe i laboratoryjne, a także ocenę stanu psychicznego pacjenta). Dodatkowo, udało się wyekstrahować dane i przedstawić wyniki dla populacji pacjentów z SPMS z rzutami (2 lata przed włączeniem do badania; 70% pacjentów badania *EU-SPMS 1998*) zbliżonej nieco do analizowanej populacji docelowej, dla następujących punktów końcowych: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności oraz potwierdzona progresja niepełnosprawności.

W ocenie **pierwszorzędnego punktu końcowego: czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności** przeprowadzona metaanaliza wyników obu włączonych badań pozwoliła uzyskać wynik istotny statystycznie ($p=0,0052$) na korzyść INFB-1b: HR=0,79 (95% CI: 0,66; 0,93). A zatem względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 21% w porównaniu do tego ryzyka względnego w grupie pacjentów leczonych placebo dla populacji ITT. Wynik ten jest zgodny z wynikiem przedstawionym przez autorów publikacji *Kappos 2004* i wykazuje znamienność kliniczną. W niniejszej analizie przytoczono również wynik dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami, który również wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,88)). A zatem w populacji pacjentów z SPMS z rzutami względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie leczonej interferonem beta-1b zmniejszyło się o 30% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora, co stanowi wynik znamieny klinicznie.

Dla populacji ITT szansa wystąpienia **potwierdzonej progresji niepełnosprawności** w grupie ocenianej interwencji stanowi 75% analogicznej szansy w grupie kontrolnej (wynik metaanalizy łącznej liczby pacjentów: OR = 0,75 (95% CI: 0,60; 0,93) wykazuje znamienność statystyczną na korzyść INFB-1b ($p=0,0099$)). Oszacowana wartość NNT [15 (95% CI: 9; 61)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy. Ten sam punkt końcowy oceniany w populacji pacjentów z SPMS z rzutami, także wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (OR = 0,63 (95% CI: 0,44; 0,89)). A zatem szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności (potwierdzonej 3 miesiące później) w grupie INFB-1b stanowi 63% analogicznej szansy w grupie PL. Obliczony parametr RR wynosi 0,77 (95% CI: 0,63; 0,94), a więc ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie ocenianej interwencji stanowi 77% tego ryzyka w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 36) i oznacza, że należy leczyć

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

dotąd 9 pacjentów INFB-1b, zamiast PL, aby uniknąć jednego dodatkowego wystąpienia potwierdzonej progresji choroby. Wynik ten wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obliczonej różnicy.

Autorzy na podstawie oszacowań tablic przeżycia stwierdzają, iż oceniany **czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego** (EDSS ≥ 7) był znacząco opóźniony (do 9 miesięcy w grupie INFB-1b vs PL). Obliczony iloraz szans wystąpienia EDSS ≥ 7 wynosi 0,61 (95% CI: 0,43; 0,89) wskazując na istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji w porównaniu z PL. Obliczony parametr RR wynosi 0,68 (95% CI: 0,51; 0,91), co oznacza zmniejszenie ryzyka wystąpienia omawianego punktu końcowego o 32% w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy placebo. Oszacowany parametr NNT [13 (95% CI: 8; 50)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną otrzymanej różnicy.

Kolejnym punktem końcowym ocenianym w ramach progresji choroby była średnia zmiana **liczby punktów w skali EDSS** w okresie obserwacji do 3 lat. Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian liczby punktów w skali EDSS wynosi -0,13 (95% CI: -0,24; -0,01) i jest znamienne statystycznie na korzyść INFB-1b ($p=0,0268$).

W ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu **aktywności rzutowej** uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść grupy leczonej interferonem beta-1b w porównaniu do grupy placebo. Autorzy badań podają, iż średni **roczny wskaźnik rzutów** (ARR) w grupie interferonu beta-1b został ogółem zmniejszony o ok. 30% (EU-SPMS 1998) i o 43% (NA-SPMS 2004) względem placebo. Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych dla ARR ogółem w okresie 3 lat wynosi -0,15 (95% CI: -0,22; -0,09) i jest znamienne klinicznie i statystycznie na korzyść INFB-1b ($p<0,0001$). Wynik ten został potwierdzony w analizie tego punktu końcowego dla 1, 2 i 3 roku (EU-SPMS 1998), z istotnością statystyczną otrzymaną w pierwszych dwóch latach (odpowiednio $p = 0,0095$ i $p = 0,020$). Jak wiadomo ze wzrostem zaawansowania choroby oceniany parametr (ARR) maleje w obu grupach. W badaniu europejskim, zwrócono uwagę na to, iż ARR w obu grupach zmniejsza się z roku na rok podtrzymując efekt leczenia INFB-1b. Obliczona na podstawie danych badania NA-SPMS 2004 różnica średnich końcowych **rocznego wskaźnika ciężkich lub umiarkowanych rzutów** wynosi -0,09 (95% CI: -0,17; -0,01) i wykazuje znamienność statystyczną ($p=0,022$) i kliniczną na korzyść analizowanej interwencji (INFB-1b). **Czas do wystąpienia pierwszego rzutu** był znacznie wydłużony w grupie analizowanej interwencji (mediana wynosiła 644 dni vs 403 dni dla porównania INFB-1b vs PL w badaniu EU-SPMS 1998 oraz 1051 dni vs 487 dni w badaniu NA-SPMS 2004). W obu badaniach różnice pomiędzy grupami INFB-1b vs PL były znamienne statystycznie (p wynosiło od 0,003 do 0,01). Szansa **niewystąpienia rzutu** w grupie INFB-1b jest 1,46 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Obliczony parametr RB wynosi 1,18 (95% CI: 1,07; 1,30) i oznacza to, że korzyść niewystąpienia rzutu w grupie INFB-1b jest 1,18 razy wyższa od analogicznej korzyści w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNT wynosi 12 (95% CI: 8; 28), co oznacza, iż należy leczyć dodatkowo 12 pacjentów INFB-1b zamiast PL, aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek niewystąpienia rzutu w okresie do 3 lat. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy. W grupie analizowanej interwencji odnotowano istotnie mniejszą częstość wystąpienia **ciężkich lub umiarkowanych rzutów** w porównaniu do grupy PL (43,6% vs 53,1% w badaniu europejskim oraz 21% vs 30% w badaniu amerykańskim) w okresie obserwacji do 3 lat (OR = 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83), $p=0,0004$). Więc szansa wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w grupie INFB-1b stanowi 66% analogicznej szansy w grupie PL. Obliczony parametr RR = 0,78 (95% CI: 0,68; 0,90) oznacza, że ryzyko wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w grupie INFB-1b stanowi 78% analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej. Parametr NNT = 11 (95% CI: 8; 25) oznacza, iż należy leczyć dodatkowo 11 pacjentów INFB-1b zamiast PL aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w okresie do 3 lat (istotność kliniczna obserwowanej różnicy).

Autorzy badania EU-SPMS 1998 odnotowali znaczące zmniejszenie się średniej objętości **zmian w obrazie T2 zależnym MRI** (wykonywanym rocznie) w grupie interferonu beta-1b ($p<0,0001$). W grupie PL zaobserwowano 8% zwiększenie się średniej objętości tych zmian, a w grupie INFB-1b 5% zmniejszenie się średniej objętości zmian T2 MRI w analizowanym okresie obserwacji (*interim analysis*). Ponadto w każdym roku obserwowano istotną statystycznie redukcję średnich zmian TLV względem wartości wyjściowych w grupie INFB-1b, natomiast zwiększenie tych zmian w grupie PL. Różnica średnich bezwzględnych zmian TLV względem

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

baseline dla ostatniej wizyty wynosi -4,89 (95% CI: -6,09; -3,69), a różnica procentowych zmian dla tego punktu końcowego wynosi -17,51 (95% CI: -21,71; -13,31) i jest znamienna statystycznie na korzyść INFB-1b ($p < 0,0001$). W badaniu NA-SPMS 2004 obserwowano istotnie większe zwiększenie powierzchni zmian w grupie placebo w porównaniu do grupy INFB-1b. Różnica średnich bezwzględnych zmian powierzchni zmian T2 MRI względem wartości wyjściowych wynosi 5,3, natomiast różnica średnich procentowych zmian wynosi 10,3 i jest znamienna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji ($p < 0,001$). Istotnie większa **liczba nowych lub powiększających się zmian** w obrazie T2 zależnym MRI była obserwowana w grupie PL w porównaniu do grupy leczonej interferonem beta-1b. Otrzymana różnica średnich dla kumulacyjnych liczb nowych lub powiększających się zmian liczonych od wartości wyjściowej w próbie EU-SPMS 1998 wynosi -5,05 (95% CI: -6,48; -3,62) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (INFB-1b) ($p < 0,0001$). Szansa **niewystąpienia aktywnych zmian w obrazie MRI** w grupie ocenianej interwencji jest 2,87 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie placebo. Korzyść względna braku aktywnych zmian w obrazie MRI wynosi 2,20 (95% CI: 1,67; 2,91) i wskazuje na silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym i znamienność statystyczną na korzyść INFB-1b. Korzyść dla tego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest więc 2,2 razy wyższa od tej korzyści w grupie PL. Oszacowany parametr NNT [6 (95% CI: 4; 8)] wskazuje na istotność kliniczną uzyskanej różnicy. W obu włączonych badaniach analizowano również **nowe aktywne zmiany** pojawiające się w obrazie MRI wzmacnianym kontrastem w mniejszych kohortach pacjentów, u których wykonywano badania MRI co miesiąc (125 pacjentów w badaniu EU-SPMS 1998 oraz 163 pts w badaniu NA-SPMS 2004). Na podstawie danych z badania europejskiego możliwe było obliczenie różnicy średnich końcowych dla nowych aktywnych zmian dla dwóch ww. okresów obserwacji, która wyniosła -6,67 (95% CI: -11,02; -2,32) dla okresu od 1 do 6 miesiąca oraz -5,53 (95% CI: -8,58; -2,48) dla 19-24 miesiąca. Oba wyniki wykazują znamienności statystyczne na korzyść analizowanej interwencji, świadczące o istotnym zmniejszeniu się (o odpowiednio ok. 65% i ok. 78%) średniej kumulacyjnej liczby nowych zmian w obrazie MRI w grupie INFB-1b względem grupy komparatora. Dodatkowo autorzy EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 odnotowali dla okresu obserwacji 1-6 miesięcy istotne zmniejszenie się odpowiednio o średnio 67% i 83% liczby nowych zmian wzmacnianych gadolinem w obrazie MRI w grupie analizowanej interwencji. Wyniki te potwierdzają, iż analizowana interwencja wpływa na redukcję akumulacji nowych zapalnych ognisk u pacjentów z SPMS, a w konsekwencji może korzystnie oddziaływać na progresję utrzymującej się niepełnosprawności neurologicznej oraz aktywności rzutowej. Dane dla późniejszego okresu obserwacji (19-24 miesięcy) potwierdzają utrzymywanie się tego korzystnego efektu terapii interferonem beta-1b w czasie (88% redukcja nowych zmian w obrazie MRI w badaniu EU-SPMS 1998).

W analizie *post-hoc* do badania EU-SPMS 1998 (Kappos 2001), która oparta była na populacji ITT i zawierała wszystkie dane dla wszystkich pacjentów (ostateczne dane badania) oceniano także odsetki pacjentów, u których wystąpiła **odpowiedź na leczenie** uwzględniająca progresję niepełnosprawności oraz rzuty choroby. Istotność statystyczną uzyskano dla odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności (OR = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90)), definiowanej jako brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat (OR = 1,38 (95% CI: 1,03; 1,85)) oraz definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów lub redukcja ARR (OR = 1,52 (95% CI: 1,08; 2,13)). Zatem szansa wystąpienia kolejno wymienionych wyżej punktów końcowych w grupie INFB-1b jest odpowiednio 1,41, 1,38 oraz 1,52 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Na podstawie obliczonych dla tych punktów końcowych parametrów RB można stwierdzić, że korzyść wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie INFB-1b jest odpowiednio 1,19, 1,18 i 1,36 razy wyższa od tej korzyści w grupie komparatora.

W obu włączonych badaniach analizowano **jakość życia** pacjentów z SPMS w okresie obserwacji do 3 lat przy użyciu kwestionariusza SIP (EU-SPMS 1998) w 6-cio miesięcznych odstępach czasowych, aż do ostatniej wizyty po 36 miesiącu oraz przy użyciu MSQLI (NA-SPMS 2004) co roku, aż do zakończenia badania. Obliczone na podstawie dostępnych danych różnice średnich zmian liczby punktów SIP nie wykazują znamienności statystycznej wyników w analizowanym okresie obserwacji (3 lata). Autorzy badania na podstawie własnych obliczeń (analiza nieparametryczna kowariancji z poprawką na wiek, płeć, wykształcenie i dane wejściowe oraz stratyfikację dla kraju) wykazali, iż znamienne statystycznie różnice na korzyść INFB-1b vs PL otrzymano w ramach oceny jakości życia SIP dla sfery fizycznej dla 6 i 12 miesiąca, a także dla ostatniej wizyty oraz dla sfery

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

psychospołecznej jedynie dla 18 miesiąca ($p < 0,05$). Otrzymana różnica średnich zmian liczby punktów **MSQLI** względem wartości wyjściowych wynosi 0,25 (95% CI: -0,61; 1,11) i nie wykazuje istotności statystycznej w 3 letnim okresie obserwacji.

W ramach oceny **bezpieczeństwa** terapii interferonem beta-1b istotny wynik na korzyść analizowanej interwencji ($p = 0,0006$) względem placebo uzyskano jedynie dla przerwania leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby (OR= 0,49 (95% CI: 0,33; 0,74). Oszacowana wartość NNT [20 (95% CI: 13; 46)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Oceniana interwencja (INFB-1b) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem PL w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwanie leczenia ogółem, przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby), zgony, depresja oceniana skalach BDI i MADRS, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych (ból, kurcze nóg, bezsenność, ból brzucha), a także w nieprawidłowym poziomie parametrów laboratoryjnych (poziom transaminaz glutaminowo-szczawianowych i glutaminowo-pirogronowych 3 stopnia toksyczności).

W ocenie autorów badania żaden z występujących zgonów, ani żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie były związane z zastosowaną terapią interferonem beta-1b.

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs dla porównania INFB-1b vs PL wynosi 2,95 (95% CI: 1,88; 4,65) i jest istotny statystycznie ($p < 0,0001$) na korzyść placebo. Parametr NNH wynosi 15 (95% CI: 11; 25), co oznacza, iż lecząc 15 pacjentów INFB-1b zamiast PL w okresie do 3 lat można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu AEs.

Najczęściej występującymi w grupie leczonej interferonem beta-1b AEs były objawy grypopodobne (43 - 59%), ból (59%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (44 - 52%), stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia (50%), bóle głowy (55%), gorączka (39%), hipertonia (38%), bóle mięśni (23 - 29%) i bezsenność (26%). Natomiast w grupie PL często występowały: ból (59%), bóle głowy (46%), objawy grypopodobne (33 - 37%), hipertonia (27%), bezsenność (25%).

W ocenie poszczególnych zdarzeń niepożądanych wyniki istotne statystycznie na korzyść komparatora (placebo) w porównaniu do INFB-1b w 3 letnim okresie obserwacji świadczące o wystąpieniu silnego lub bardzo silnego(*) związku między interwencją a punktem końcowym wykazano dla wystąpienia objawów grypopodobnych, dreszczy, gorączki, gorączki i dreszczy(*), stanów w miejscu wstrzyknięcia (reakcji, stanu zapalnego(*), martwicy(*) i bólu), leukopenii, powiększenia węzłów chłonnych, nadciśnienia tętniczego, wysypki oraz podniesionego poziomu limfocytów 3 i 4 stopnia toksyczności. Ponadto istotnie częściej w grupie INFB-1b w porównaniu do PL występowały: ból w klatce piersiowej, ból mięśni, hipertonia i ból głowy. Jednak należy mieć na uwadze, iż analizowane porównanie nie stanowi porównania z aktywną interwencją (oddaje więc rzeczywisty obraz bezpieczeństwa interferonu beta-1b, gdyż placebo nie generuje dodatkowych AEs związanych z leczeniem).

Wszystkie nieprawidłowości enzymów wątrobowych spontanicznie wracały do normy lub były regulowane poprzez redukcje dawki INFB-1b lub zastosowanie przerwanej terapii. Klinicznie istotne nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych były odnotowywane rzadko i były jasno związane z leczeniem interferonem beta-1b jedynie w przypadku limfopenii (zmniejszenia liczby limfocytów we krwi).

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie interferonem beta-1b w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami jest terapią o lepszej skuteczności względem placebo. Natomiast otrzymane wyniki w populacji dorosłych pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) także wskazują na lepszą skuteczność terapii interferonem beta-1b oraz potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa zgodny z informacjami przedstawionymi w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa i potwierdzający, iż leczenie interferonem beta-1b mimo występujących AEs jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

8.2. Analiza „dodatkowa”

Z uwagi na brak aktualnie adekwatnego aktywnego komparatora dla analizowanej populacji pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami, oraz możliwe porównanie jedynie z naturalnym przebiegiem choroby (BSC/PL), [redacted] autorzy niniejszego raportu w celu uzupełnienia i odniesienia wyników (porównania) z aktywną interwencją przeprowadzili dodatkowo analizę porównawczą dla opcji „dodatkowych”: mitoksantronu oraz interferonu beta-1a (patrz załączniki: 12.4, 12.5). Jednak należy mieć na uwadze iż ww. analizy stanowią jedynie dodatkowe dane pomocne w celu odniesienia zwłaszcza wyników z oceny bezpieczeństwa terapii, do wyników innej aktywnej interwencji (grupa placebo nie generuje dodatkowych zdarzeń niepożądanych w przeciwieństwie do grupy z aktywnym leczeniem).

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno pierwotne wieloośrodkowe badanie III fazy, z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, bezpośrednio porównujące mitoksantron (MTX podawany co 3 miesiące w postaci powolnych infuzji w dawce 12 mg/m²) z placebo (PL): *MIMS 2002* [22, 23], w populacji dorosłych pacjentów ze stwierdzonym pogarszającym się RRMS lub SPMS. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności MTX vs PL w 24-miesięcznym okresie obserwacji oraz bezpieczeństwa MTX vs PL w 36-miesięcznym okresie obserwacji.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dla drugiej opcji „dodatkowej”: interferonu beta-1a odnaleziono jedno pierwotne badanie wieloośrodkowe III fazy, z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące INFB-1a z PL w populacji pacjentów z SPMS: *SPECTRIMS 2001* [24, 25, 26]. We włączonym badaniu *SPECTRIMS 2001* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania interferonu beta-1a podawanego w postaci iniekcji podskórnych trzy razy w tygodniu (44 µg INFB-1a) z placebo podawanym w tej samej postaci, w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) w 3 letnim okresie obserwacji.

8.2.1. Wyniki dla porównań INFB-1b vs opcje „dodatkowe”

8.2.1.1. Zestawienie wyników dla porównań INFB-1b vs PL oraz MTX vs PL

Poniżej zebrano otrzymane wyniki z analiz porównawczych interferonu beta-1b vs PL oraz mitoksantronu vs PL w populacji pacjentów z SPMS ogółem (z rzutami lub bez). Z uwagi na różnice odnośnie włączonych do porównań populacji (do badania *MIMS 2002* włączono dodatkowo pacjentów z pogarszającym się RRMS), a także różnice w okresie obserwacji (dla prób porównujących INFB-1b vs PL okres obserwacji wynosił do 3 lat, a dla próby, w której porównywano MTX vs PL: 2 lata w ocenie skuteczności i 3 lata w ocenie bezpieczeństwa) i duże rozbieżności w wielkości analizowanych prób klinicznych (łącznie ok. 670 na grupę w badaniach włączonych vs ok. 62 na grupę w badaniu *MIMS 2002* z czego ok. 50% dotyczyło pacjentów z SPMS) wyniki zestawiono w formie tabelarycznej. Ze względu na zidentyfikowaną przez analizujących wyniki heterogeniczność kliniczną wykonanie porównania pośredniego INFB-1b vs MTX było bezzasadne.

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe dane dla zbieżnych punktów końcowych z zakresu skuteczności dla porównań INFB-1b vs PL oraz MTX vs PL w okresach obserwacji, odpowiednio do 3 lat i 2-letniego.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 65.

Wyniki analizy dla zbieżnych punktów końcowych z zakresu skuteczności dla porównań INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) i MTX vs PL (MIMS 2002)

Punkt końcowy	INFB-1b vs PL	MTX vs PL
Progresja niepełnosprawności		
	N	677 vs 666
Potwierdzona progresja niepełnosprawności (w okresie 3 miesięcy*)	OR (95% CI)	0,75 (0,60; 0,93)
	RR (95% CI)	0,84 (0,73; 0,96)
	NNT (95% CI)	15 (9; 61)
	GRADE	Wysoka
	N	60 vs 64
Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS ≥ 7)	OR (95% CI)	0,61 (0,43; 0,89)
	RR (95% CI)	0,68 (0,51; 0,91)
	NNT (95% CI)	13 (8; 50)
	GRADE	Wysoka
	N	677 vs 666
Punkty w skali EDSS	WMD/MD (95% CI)	-0,13 (-0,24; -0,01)
	p	0,0268
	GRADE	Wysoka
	N	60 vs 64
ARR (roczny wskaźnik rzutów) ogółem	WMD/MD (95% CI)	-0,15 (-0,22; -0,09)
	p	<0,0001
	GRADE	Wysoka
	N	360 vs 358
ARR (roczny wskaźnik rzutów) w 1 roku	MD (95% CI)	-0,25 (-0,44; -0,06)
	p	0,0095
	GRADE	Wysoka
	N	360 vs 358
ARR (roczny wskaźnik rzutów) w 2 roku	MD (95% CI)	-0,12 (-0,22; -0,02)
	p	0,0201
	GRADE	Niska#^

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Punkt końcowy		INFB-1b vs PL		MTX vs PL
GRADE		Wysoka		Średnia#
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	N	360 vs 358	317 vs 308	60 vs 64
	Mediana [dni]	644 vs 403	1051 vs 487	612 vs 201^^
	p	0,003	0,01	0,0004
	GRADE	Średnia^	Średnia^	Średnia#
Niewystąpienie rzutu	N	677 vs 666		60 vs 64
	OR (95% CI)	1,46 (1,17; 1,83)		2,33 (1,13; 4,80)
	RB (95% CI)	1,18 (1,07; 1,30)		1,58 (1,06; 2,34)
	NNT (95% CI)	12 (8; 28)		5 (3; 29)
GRADE		Wysoka		Średnia#
Zmiany w obrazie MRI				
Nowe zmiany w obrazie MRI	N	350 vs 345		31 vs 32
	MD (95% CI)	-5,05 (-6,48; -3,62)&		-0,67 (-1,07; -0,27)&&
	p	<0,0001		0,001
	GRADE	Wysoka#		Średnia#
Aktywne zmiany w obrazie MRI	N	64 vs 61		34 vs 36
	WMD/MD (95% CI)	-5,53 (-8,58; -2,48)###		-1,63 (-2,91; -0,35)&&
	p	0,0008		0,0128
	GRADE	Średnia#		Średnia#

³W badaniu NA-SPMS 2004 progresja niepełnosprawności potwierdzona musiała być w dwóch kolejnych wizytach w odstępie czasu ≥ 6 miesięcy;

^{**}przedział ufności niemożliwy do policzenia ze względu na małą liczbę danych;

#nie zachowana analiza ITT;

##dla okresu od 19-24 miesiąca względem wartości wyjściowych;

^zbyt mała liczba danych;

^^wartości podane w badaniu w miesiącach, na potrzeby analizy pomnożone przez 30 dni;

&Na podstawie średnich kumulacyjnych liczb liczonych względem wartości wyjściowych;

&&Na podstawie średnich zmian na skan dla okresu 24 miesięcy;

Poniżej zebrano wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa dla obu porównań: INFB-1b vs PL i MTX vs PL w okresach obserwacji odpowiednio do 3 lat i 2-letnim.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 66.

Wyniki analizy dla zbieżnych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa dla porównań INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) i MTX vs PL (MIMS 2002)

Punkt końcowy	INFB-1b vs PL	MTX vs PL	
Przerwanie leczenia			
Ogółem	N	677 vs 666	62 vs 64
	OR (95% CI)	0,96 (0,75; 1,22)	0,66 (0,29; 1,54)
	GRADE	Wysoka	Wyskona#
Z powodu wystąpienia AEs	N	677 vs 666	62 vs 64
	OR (95% CI)	2,95 (1,88; 4,65)	2,72 (0,51; 14,57)
	RR (95% CI)	2,74 (1,79; 4,19)	-
	NNH (95% CI)	15 (11; 25)	-
	GRADE	Wysoka	Wysoka#
Z powodu progresji choroby/braku skuteczności	N	677 vs 666	62 vs 64
	OR (95% CI)	0,49 (0,33; 0,74)	0,48 (0,14; 1,69)
	NNT (95% CI)	20 (13; 46)	-
	GRADE	Wysoka	Wysoka#
Przerwanie badania			
Ogółem	N	677 vs 666	62 vs 64
	OR (95% CI)	1,10 (0,77; 1,58)	0,66 (0,29; 1,54)
	GRADE	Wysoka	Wyskona#
Z powodu wystąpienia AEs	N	360 vs 358	62 vs 64
	OR (95% CI)	1,25 (0,33; 4,68)	2,72 (0,51; 14,57)
	GRADE	Wysoka	Wysoka#
Z powodu progresji choroby/braku skuteczności	N	360 vs 358	62 vs 64
	OR (95% CI)	0,49 (0,17; 1,45)	0,48 (0,14; 1,69)
	GRADE	Wysoka	Wysoka#
Zgony			
Ogółem	N	677 vs 666	62 vs 64
	OR (95% CI)	3,46 (0,72; 16,74) [^]	Brak zgonów
	GRADE	Wysoka	Wyskona#

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Punkt końcowy		INFB-1b vs PL	MTX vs PL
Ciężkie zdarzenia niepożądane			
	N	317 vs 308	62 vs 64
Ogółem	OR (95% CI)	0,96 (0,68; 1,37) ^{^^}	Brak ciężkich AEs
	GRADE	Wysoka	Wyskona#
Zdarzenia niepożądane			
	AEs	OR (95% CI)	NNH (95% CI)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne*	1,95 (1,23; 3,08)	7 (4; 23)
	Dreszcze	2,75 (2,00; 3,78)	8 (6; 12)
	Gorączka&	4,31 (2,97; 6,26)	4 (4; 5)
	Dreszcze i gorączka&	13,37 (1,74; 102,79)	31 (19; 76)
	Ból w klatce piersiowej	2,02 (1,21; 3,37)	15 (9; 50)
	Złe samopoczucie&	3,39 (1,34; 8,56)	23 (14; 79)
	Reakcja w m. w.&	6,70 (5,07; 8,86)	3 (3; 4)
	Stan zapalny w m. w.&	18,18 (12,53; 26,39)	3 (3; 3)
	Martwica w m. w.&	36,53 (2,19; 609,82)	22 (15; 40)
Ból w m. w.&	2,58 (1,60; 4,15)	9 (6; 17)	
	Ból		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia&	2,96 (2,04; 4,29)	10 (8; 15)
	Powiększenie węzłów chłonnych&	2,19 (1,18; 4,06)	19 (11; 76)
			Leukopenia& OR = 31,93 (95% CI: 1,85; 552,37); NNH = 6 (95% CI: 4; 11) Granulocytopenia Anemia
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze&	4,79 (1,36; 16,81)	33 (20; 119)
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy Bezsenność	1,44 (1,05; 1,97)	11 (6; 77)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	2,30 (1,39; 3,79)	8 (6; 12)
	Hipertonia	1,61 (1,18; 2,21)	10 (6; 28)
	Kurcze nóg		
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha	Nudności& OR = 12,29 (95% CI: 5,30; 28,53); NNH = 2 (95% CI: 2; 3) Zaparcia Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka&	2,29 (1,51; 3,49)	10 (7; 19)
			Łysienie OR = 3,48 (95% CI: 1,67; 7,27); NNH = 4 (95% CI: 3; 8)
Zaburzenia serca			Niemiarowość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zapalenie zatok Zapalenie gardła Infekcje górnych dróg oddechowych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Infekcje dróg moczowych& OR = 3,33 (95% CI: 1,34; 8,30) NNH = 6 (95% CI: 3; 18) Nieprawidłowości w moczu
Zaburzenia układu rozrodczego			Zaburzenia menstruacyjne& OR = 4,44 (95% CI: 1,47; 13,42) NNH = 3 (95% CI: 2; 9) Brak menstruacji
Parametry laboratoryjne i życiowe			
Nieprawidłowy poziom limfocytów	3 stopnia	OR = 4,16 (95% CI: 2,37; 7,30); NNH = 8 (95% CI: 6; 12)&	
	4 stopnia	OR = 3,43 (95% CI: 1,25; 9,43); NNH = 27 (16; 113)&	
			nieistotne

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Punkt końcowy	INFB-1b vs PL	MTX vs PL
Zaburzenia gamma – glutamylotransaminopeptydazy	-	OR = 5,26 (1,09; 25,44) NNH = 9 (95% CI: 5; 61)&
Inne	Nieprawidłowy poziom aminotransferaz glutaminowo-szczawianowych i glutaminowo-pirogronowych	Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej Nieprawidłowy elektrokardiograf

#nie zachowana analiza ITT;

^Odnotowano 3 i 4 zgony w grupie INFB-1b oraz 1 i 1 zgon w grupie PL odpowiednio w badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004, ale żaden nie był związany z zastosowaną terapią;

^^Żaden z ciężkich AEs nie było związane z zastosowaną terapią;

*wykazano heterogeniczność statystyczną;

&silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym

8.2.1.2. Zestawienie wyników dla porównania INFB-1b vs INFB-1a (analiza pośrednia przez wspólny komparator- placebo)

Poniżej zebrano otrzymane wyniki analizy pośredniej dla porównania interferonu beta-1b vs interferonu beta-1a (przez placebo jako wspólny komparator) w populacji pacjentów z SPMS ogółem (z rzutami lub bez). Ze względu na brak heterogeniczności klinicznej i metodologicznej wykonano analizę pośrednią metodą Buchera dla zbieżnych punktów końcowych dla porównania INFB-1b vs INFB-1a.

Poniżej w tabeli zebrano wyniki analizy pośredniej dla zbieżnych punktów końcowych z zakresu skuteczności dla porównań INFB-1b vs INFB-1a (przez wspólny komparator PL) w okresie obserwacji do 3 lat.

Tabela 67. Wyniki analizy pośredniej; INFB-1a vs INFB-1a (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004; SPECTRIMS 2001)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone	HR (95% CI)/ MD (95% CI)/ OR (95% CI)	p
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności ≥ 1 pkt: ITT				
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności	IFNB-1b vs PL	EU-SPMS 1998; (II A) NA-SPMS 2004 (II A)	0,79 (0,66; 0,93) [^]	0,0076
	INFB-1a vs PL	SPECTRIMS 2001 (IIA)	0,83 (0,65; 1,07)	0,146
	INFB-1b vs INFB-1a		0,95 (0,70; 1,29)	
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności ≥ 1 pkt: pacjenci z SPMS z rzutami				
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności	IFNB-1b vs PL	EU-SPMS 1998; (II A) NA-SPMS 2004 (II A)	0,70 (0,56; 0,88) [^]	0,0024
	INFB-1a vs PL	SPECTRIMS 2001 (IIA)	0,76 (0,53; 1,10)	0,142
	INFB-1b vs INFB-1a		0,92 (0,60; 1,41)	
ARR				
ARR	IFNB-1b vs PL	EU-SPMS 1998; (II A) NA-SPMS 2004 (II A)	-0,15 (-0,22; -0,09)	<0,0001
	INFB-1a vs PL	SPECTRIMS 2001 (IIA)	-0,21 (-0,30; -0,12)	<0,0001
	INFB-1b vs INFB-1a		0,06 (-0,05; 0,17)	0,2891
Zgony				
Zgony	IFNB-1b vs PL	EU-SPMS 1998; (II A) NA-SPMS 2004 (II A)	3,00 (0,81; 11,12)	0,1222
	INFB-1a vs PL	SPECTRIMS 2001 (IIA)	1,00 (0,14; 7,19)	0,9961
	INFB-1b vs INFB-1a		2,99 (0,28; 311,74)	0,3644
Przerwanie badania ogółem				
Przerwanie badania ogółem	IFNB-1b vs PL	EU-SPMS 1998; (II A) NA-SPMS 2004 (II A)	1,10 (0,77; 1,58)	0,60

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone	HR (95% CI)/ MD (95% CI)/ OR (95% CI)	p
	INFB-1a vs PL	SPECTRIMS 2001 (IIA)	0,72 (0,35; 1,48)	0,3734
	INFB-1b vs INFB-1a		1,53 (0,68; 3,41)	0,2723
Przerwanie leczenia ogółem				
Przerwanie leczenia ogółem	IFNB-1b vs PL	EU-SPMS 1998; (II A) NA-SPMS 2004 (II A)	0,96 (0,75; 1,22)	0,72
	INFB-1a vs PL	SPECTRIMS 2001 (IIA)	1,44 (0,87; 2,39)	0,1543
	INFB-1b vs INFB-1a		0,66 (0,38; 1,16)	0,1803
Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby/braku skuteczności				
Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby/braku skuteczności	IFNB-1b vs PL	EU-SPMS 1998; (II A) NA-SPMS 2004 (II A)	0,49 (0,33; 0,74)	0,0006
	INFB-1a vs PL	SPECTRIMS 2001 (IIA)	0,44 (0,13; 1,44)	0,1725
	INFB-1b vs INFB-1a		1,13 (0,32; 3,98)	0,8134
Przerwanie leczenia z powodu AEs				
Przerwanie leczenia z powodu AEs	IFNB-1b vs PL	EU-SPMS 1998; (II A) NA-SPMS 2004 (II A)	2,95 (1,88; 4,65)	<0,0001
	INFB-1a vs PL	SPECTRIMS 2001 (IIA)	2,39 (0,61; 9,38)	0,2109
	INFB-1b vs INFB-1a		1,23 (0,29; 5,21)	0,8110
Objawy grypopodobne				
Objawy grypopodobne	IFNB-1b vs PL	EU-SPMS 1998; (II A) NA-SPMS 2004 (II A)	1,95 (1,23; 3,08)	0,0042
	INFB-1a vs PL	SPECTRIMS 2001 (IIA)	0,92 (0,62; 1,35)	0,6570
	INFB-1b vs INFB-1a		2,13 (1,17; 3,88)	0,0009
Leukopenia				
Leukopenia	IFNB-1b vs PL	EU-SPMS 1998; (II A) NA-SPMS 2004 (II A)	2,96 (2,04; 4,29)	<0,0001
	INFB-1a vs PL	SPECTRIMS 2001 (IIA)	5,21 (2,54; 10,69)	<0,0001
	INFB-1b vs INFB-1a		0,57 (0,25; 1,28)	0,3111
Próby samobójcze				
Próby samobójcze	IFNB-1b vs PL	EU-SPMS 1998; (II A) NA-SPMS 2004 (II A)	0,60 (0,15; 2,42)	
	INFB-1a vs PL	SPECTRIMS 2001 (IIA)	0,67 (0,12; 3,91)	0,6571
	INFB-1b vs INFB-1a		0,89 (0,09; 8,45)	0,9225

^aDane zaczerpnięte z publikacji Kappos 2004 [20]

9. WNIOSKI

9.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem niniejszego przeglądu była ocena efektywności klinicznej interferonu beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®) w porównaniu z placebo, w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono badania z randomizacją porównujące interferon beta-1b (INFB-1b) z placebo (PL) w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS). W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 opublikowane (EU-SPMS 1998 [13, 14, 15, 16, 17, 20] i NA-SPMS 2004 [18, 19, 20]), randomizowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A) i podwójnym zaślepieniem, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania interferonu beta-1b podawanego w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień (w dawce 8 milionów IU INFB-1b) z placebo podawanym w tej samej postaci w okresie obserwacji do 3 lat, w populacji dorosłych pacjentów z SPMS. Pomimo, iż badania zaprojektowane były na nieco szerszą w stosunku do analizowanej populację możliwe było wyekstrahowanie danych dla populacji docelowej (pacjentów dorosłych z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami: co najmniej 1 rzut choroby oraz EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem) w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego. Z uwagi na brak dostępu do innych danych odnoszących się do wyselekcjonowanej populacji docelowej, celem przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b postanowiono przedstawić również wyniki dla poszerzonej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) oraz dostępne dane dla pacjentów z SPMS z rzutami. Warto dodać, iż ok. 70% pacjentów w badaniu EU-SPMS 1998 oraz blisko 50% pacjentów w badaniu NA-SPMS 2004 stanowiło populację zbliżoną do wnioskowanej (pacjenci z SPMS z rzutami).

Na podstawie odnalezionych prób, analiza główna niniejszego przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych składała się z:

- Analizy porównawczej efektywności klinicznej interferonu beta-1b z naturalnym przebiegiem choroby (placebo) u pacjentów z SPMS (z uwzględnieniem wyników dla analizowanej populacji docelowej):
 - badanie EU-SPMS 1998 – okres obserwacji do 3 lat;
 - badanie NA-SPMS 2004 (metaanaliza) – okres obserwacji do 3 lat

Z uwagi na brak heterogeniczności metodologicznej oraz niewielkie rozbieżności kliniczne (odnośnie zaawansowania choroby w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badań) postanowiono podjąć próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników włączonych prób klinicznych dla zbieżnych punktów końcowych w zbieżnym okresie obserwacji (do 3 lat).

Włączone do analizy badania cechowały się wysoką wiarygodnością wewnętrzną (5 pkt. w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia) oraz dużą liczebnością próby. Łącznie dla populacji pacjentów z SPMS analizą objęto 1343 pacjentów, z czego 677 pts przypisano do grupy poddanej terapii interferonem beta-1b, a 666 pts do grupy placebo. Natomiast w analizie dla populacji pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (z rzutami i EDSS >1) uwzględniono 346 pacjentów, z czego 178 pts przypisano do grupy poddanej terapii interferonem beta-1b, a 168 pts do grupy placebo. Długość okresu leczenia (2 - 3 lata) oraz liczebność badanych populacji pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie interferonem beta-1b w populacji dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (co najmniej 1 rzut i EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem do próby) jest terapią o lepszej skuteczności (w zakresie czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności) względem placebo. Otrzymane ryzyko względne wystąpienia

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

potwierdzonej progresji niepełnosprawności w populacji docelowej wynosi HR = 0,53 (95% CI: 0,37; 0,78), co oznacza, że ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 47% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora. Wynik ten jest znamieny statystycznie i klinicznie na korzyść analizowanej interwencji. Podobnie dla nieco szerszej, ale zbliżonej do docelowej, populacji pacjentów z SPMS z rzutami (ok. 70% pts z EU-SPMS 1998), a także dla całej analizowanej populacji ITT (dorośli z SPMS) otrzymano wynik istotny statystycznie i klinicznie na korzyść INFB-1b (odpowiednio: HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,88) i HR = 0,79 (95% CI: 0,66; 0,93)) w porównaniu do PL. A zatem w populacji pacjentów z SPMS z rzutami oraz w populacji SPMS względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie leczonej interferonem beta-1b zmniejszyło się o odpowiednio 30% i 21% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora.

Analiza statystyczna przeprowadzona w szerszej populacji pacjentów dorosłych z SPMS (populacja ITT) wykazała lepszy profil skuteczności INFB-1b względem placebo dla wszystkich pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności poza oceną jakości życia wg SIP i MSQLI, dla której wykazano porównywalną skuteczność dla obu grup w okresie obserwacji do 3 lat (choć na podstawie własnych obliczeń autorów badania EU-SPMS 1998 wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść INFB-1b vs PL w ramach oceny jakości życia SIP dla sfery fizycznej dla 6 i 12 miesiąca, a także dla ostatniej wizyty oraz dla sfery psychospołecznej jedynie dla 18 miesiąca (p<0,05)).

Interferon beta-1b okazał się skuteczniejszy od placebo w ocenie: **rocznego wskaźnika rzutów (ARR)** ogółem i ARR dla ciężkich lub umiarkowanych rzutów (p<0,0001 i p=0,022; istotność kliniczna wyników), **niewystąpienia rzutu** (istotność kliniczna wyniku), **ciężkich lub umiarkowanych rzutów** (p=0,0004; istotność kliniczna wyniku), oraz w ocenie: **potwierdzonej progresji niepełnosprawności** (p=0,0099), **progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS ≥7)** i czasu do wystąpienia tej progresji, dla których wykazano umiarkowaną istotność kliniczną różnicy INFB-1b vs PL, a także w ocenie **liczby punktów w skali EDSS** (p=0,0268) i **czasu do wystąpienia pierwszego rzutu** (p od 0,003 do 0,01), a także **zmian w obrazie MRI** (zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazie T2 zależnym MRI (p<0,001) oraz nowe lub powiększające się zmiany (p<0,0001), brak zmian w obrazie MRI u pacjentów z rocznym skanem i nowe aktywne zmiany w obrazie MRI wzmacnianym kontrastem w mniejszych kohortach pacjentów z co miesięcznym skanem) oraz odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności, odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat i odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów lub redukcja ARR. Wyniki badań MRI potwierdzają, iż analizowana interwencja wpływa na redukcję akumulacji nowych zapalnych ognisk u pacjentów z SPMS, a w konsekwencji może korzystnie oddziaływać na progresję utrzymującej się niepełnosprawności neurologicznej oraz aktywności rzutowej.

W ramach oceny **bezpieczeństwa** terapii interferonem beta-1b istotny wynik na korzyść analizowanej interwencji (p=0,0006) względem placebo uzyskano jedynie dla **przerwania leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby** (OR= 0,49 (95% CI: 0,33; 0,74).

Oceniana interwencja (INFB-1b) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem PL w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwania leczenia ogółem, przerwania badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby), zgony, depresja oceniana skalach BDI i MADRS, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych (ból, kurcze nóg, bezsenność, ból brzucha), a także w nieprawidłowym poziomie enzymów wątrobowych 3 stopnia toksyczności. Żaden z występujących zgonów, czy ciężkich zdarzeń niepożądanych nie były związane z zastosowaną terapią interferonem beta-1b.

Wyniki dla populacji ITT z zakresu bezpieczeństwa na korzyść placebo dla analizowanego porównania otrzymano dla: przerwania leczenia z powodu AEs (p<0,0001) oraz w ocenie zdarzeń niepożądanych świadczące o wystąpieniu silnego lub bardzo silnego (*) związku między interwencją a punktem końcowym dla wystąpienia: objawów grypopodobnych, dreszczy, gorączki, gorączki i dreszczy(*), stanów w miejscu wstrzyknięcia (reakcji, stanu zapalnego(*), martwicy(*) i bólu), leukopenii, powiększenia węzłów chłonnych, nadciśnienia tętniczego, wysypki oraz podniesionego poziomu limfocytów 3 i 4 stopnia toksyczności w 3 letnim okresie obserwacji. Ponadto istotnie częściej w grupie INFB-1b w porównaniu do PL występowały: ból w klatce

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

piersiowej, ból mięśni, hipertonia i ból głowy. Jednak należy mieć na uwadze, iż analizowane porównanie nie stanowi porównania z aktywną interwencją (oddaje więc rzeczywisty obraz bezpieczeństwa interferonu beta-1b, gdyż placebo nie generuje dodatkowych AEs związanych z leczeniem).

W świetle przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że leczenie interferonem beta-1b w analizowanej populacji dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami jest terapią o lepszej skuteczności względem placebo. Natomiast otrzymane wyniki w populacji dorosłych pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) także wskazują na lepszą skuteczność terapii interferonem beta-1b oraz potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa zgodny z informacjami przedstawionymi w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa i potwierdzający, iż leczenie interferonem beta-1b mimo występujących AEs jest terapią bezpieczną i ogólnie dobrze tolerowaną.

Oceniana interwencja, interferon beta-1b (produkt Betaferon®) jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA i produkowana przez bakterię *Escherichia coli*, która otrzymała odpowiedni gen (DNA), umożliwiając jej wytwarzanie tej substancji. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Choć mechanizm działania w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony, wiadomo, że jego zdolność do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b.

Interferon beta-1b jest opcją terapeutyczną, która wykazała skuteczność w leczeniu pacjentów z SPMS, jednakże opcja ta aktualnie nie jest finansowana ze środków publicznych w tej grupie pacjentów. W ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” interwencja ta figuruje, ale jedynie dla pacjentów z RRMS (mniej zaawansowana postać choroby). Pacjenci z SPMS są zwykle pozostawiani bez leczenia lub poddani leczeniu objawowemu.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Betaferon® w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)” umożliwiłoby wprowadzenie interferonu beta-1b do ścieżki terapeutycznej pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. Wprowadzenie programu lekowego dla pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami umożliwiłoby tym samym dostęp do jedynej aktywnej, skutecznej terapii o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, co niewątpliwie wpłynęłoby na jakość życia tych chorych. Jak wiadomo, jakość życia pacjentów z SPMS ulega trwałemu pogorszeniu, a opóźnienie tego pogorszenia dzięki terapii interferonem beta-1b miałyby ogromne znaczenie z punktu widzenia pacjenta.

9.2. Wnioski z poszerzonej analizy skuteczności praktycznej

Dane z zakresu skuteczności na podstawie abstraktów konferencyjnych *Kuhle 2004* i *Kuhle 2006* do nieopublikowanych badań *extension EU-SPMS* dotyczyły okresów obserwacji 8 lat i 10 lat. Średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS na końcu 8-letniego badania *extension EU-SPMS* względem wartości wyjściowych była znacząco mniejsza u pacjentów leczonych INFb-1b w porównaniu do pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy PL (0,42 vs 0,81; $p=0,05$). Różnica ta utrzymywała się do 96 miesiąca (0,8 vs 1,29; $p=0,04$), w którym 58% pts było wciąż leczonych, z czego 74% interferonem beta-1b.

W badaniu 10-letnim wśród 239 pacjentów, z których 119 pts było pierwotnie leczonych INFb-1b, a 120 pts podawano PL w fazie *double-blind*, średnia zmiana EDSS z wartości wyjściowych do 120 miesiąca wyniosła $1,87 \pm 1,78$ w grupie pierwotnie zrandomizowanej do INFb-1b oraz $2,21 \pm 1,53$ w grupie pierwotnie przypisanej do placebo. Po 10 latach, 123 pts (51,5%) było wciąż leczonych, z czego 85/123 (69,1%) interferonem beta-1b.

Podsumowując badania w długim okresie obserwacji, choć dane dotyczą jedynie części pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grup terapeutycznych w fazie *double-blind*, otrzymane wyniki świadczą o istotnym korzystnym wpływie analizowanej interwencji na progresję niepełnosprawności u pacjentów, którzy od

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

początku stosowali terapię interferonem beta-1b w odniesieniu do pacjentów, którzy początkowo byli w grupie PL i rozpoczęli terapię INFb-1b po 3 latach badania EU-SPMS.

Wyniki badania obserwacyjnego Rio 2007 przeprowadzonego w okresie obserwacji do 7 lat potwierdzają skuteczność interferonu beta-1b w hamowaniu progresji SPMS oraz dodatkowo wskazują na zależność pomiędzy skutecznością leku a aktywnością rzutową pacjentów. Na podstawie tego badania u pacjentów z większą aktywnością rzutową INFb-1b w mniejszym stopniu przeciwdziałała progresji choroby (84% pacjentów wykazało potwierdzoną progresję MS), w porównaniu z subpopulacją pacjentów z ≤ 1 rzutem w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania (45% pacjentów z potwierdzoną progresją MS), co potwierdza wartość HR = 1,97 (95% CI: 1,27; 3,07) obliczona przez autorów badania ($p=0,002$).

9.3. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że interferon beta-1b podawany w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień w dawce 250 μg w 1 ml przygotowanego roztworu jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym typu RR oraz SP.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Betaferon® do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą: niedoczynność tarczycy, a także bóle stawów. Rzadziej, ale również często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), pojawiają się: niedokrwistość, zmiany masy ciała (zwiększenie lub zmniejszenie), spłatanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (takie jak: pokrzywka, świąd, łysienie) oraz krwotoki miesiączkowe. Pozostałe odnotowane zdarzenia niepożądane, tj.: inne zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, przebarwienia skórne, zaburzenia nerek i dróg moczowych, zapalenie trzustki, skurcz oskrzeli, kardiomiopatia czy drgawki, występują rzadko, z odnotowaną częstotliwością: od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/100$. Dodatkowo w ChPL preparatu Betaferon®, zwrócono uwagę, iż w wyniku stosowania produktu leczniczego może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje tj.: skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka), wskutek których konieczne może okazać się przerwanie stosowania produktu Betaferon® i podjęcie odpowiedniego leczenia. Dodatkowo, w miejscu wstrzykiwania leku u pacjentów obserwowano martwicę, która w niektórych przypadkach wymagała interwencji chirurgicznej. Jednak podkreśla się, że działania niepożądane występujące w początkowej fazie leczenia interferonem beta-1b są przemijające. Najczęściej występujące AE można łatwo kontrolować i złagodzić nasilenie poprzez zastosowanie środków przeciwbólowych, czy też stopniowe zwiększanie dawki interferonu beta-1b. A częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć stosując automatyczny wstrzykiwacz.

Na przeszukiwanych stronach FDA oraz EMA zidentyfikowano dodatkowe, istotne dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Betaferon®, z kolei na stronie URPL nie odnaleziono żadnych nowych informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

Informacje pochodzące ze strony EMA wskazują, że najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w przypadku stosowania produktu leczniczego Betaferon® są objawy grypopodobne (gorączka, dreszcze, bóle stawów, ogólne złe samopoczucie), pocenie się, bóle głowy, bóle mięśni oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku. Zdarzenia niepożądane są typowe dla początkowego okresu leczenia, jednak z czasem stopniowo mijają. Podobne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Betaferon® odnaleziono na stronie FDA - według odnalezionych danych najczęściej występującymi podczas terapii rozpatrywaną interwencją reakcjami niepożądanymi (występującymi z częstotliwością o co najmniej 5% większą w przypadku stosowania interwencji w porównaniu z placebo) są reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku, limfopenia, objawy grypopodobne, bóle mięśni, leukopenia, neutropenia, zwiększony poziom enzymów wątrobowych, bóle głowy, ogólne nasilenie objawów bólowych, wysypka, bezsenność, bóle brzucha i osłabienie. Dodatkowo FDA wskazuje, że dostosowywanie dawki leku (titracja) oraz stosowanie leków przeciwbólowych podczas rozpoczęcia leczenia interferonem beta-1b może pomóc w zmniejszeniu wystąpienia objawów grypopodobnych.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Na podstawie przeanalizowanych przez autorów analizy klinicznej przeglądów systematycznych uzyskano informacje, że ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego, jakim jest reakcja w miejscu podania leku, w grupie pacjentów stosujących interferon beta-1b jest prawie 4 razy większe niż w przypadku grupy PL.

Na podstawie włączonych do analizy badań obserwacyjnych i nierandomizowanych autorzy odnotowali następujące najczęstsze zdarzenia niepożądane obserwowane podczas stosowania rozpatrywanej interwencji: objawy grypopodobne, zaburzenia czynności wątroby, bóle głowy i mięśni, sepsę. Należy podkreślić, iż częstość wyżej wymienionych AEs poza objawami grypopodobnymi jest stosunkowo niska.

Podsumowując, najczęściej występującym odnotowanym zdarzeniem niepożądanym podczas stosowania produktu leczniczego Betaferon® okazały się objawy grypopodobne, które można łagodzić stosując leki przeciwbólowe, oraz reakcje w miejscu podania leku, które można zredukować stosując automatyczny wstrzykiwacz. Ponadto, działania niepożądane pojawiające się w początkowej fazie terapii są zwykle przemijające. Tak więc przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że interferon beta-1b podawany co drugi dzień w dawce 250 µg jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym w populacji dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym typu RR oraz SP.

10. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego [5].

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano zawężenie na jednostkę chorobową (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego) i ograniczenie dotyczące języka publikacji (włączone doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim wg. AOTMiT). Autorzy raportu do analizy głównej włączali badania opublikowane w postaci pełnych tekstów. Nie włączono zatem publikacji dostępnych jako doniesienia konferencyjne, ze względu na niemożliwą do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień. Dodatkowo, z analizy głównej, w momencie zidentyfikowania, zostałyby wyłączone badania: z nieadekwatną populacją, interwencją czy komparatorem, oraz badania z nieadekwatnymi punktami końcowymi, badania nierandomizowane i obserwacyjne, wtórne oraz opisy przypadków.

W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy (PICOS).

Populacja określona w analizie problemu decyzyjnego jest wysoce wyselekcjonowaną populacją, którą stanowią pacjenci z SPMS w początkowym stadium zaawansowania (obecna aktywność rzutowa; co najmniej 1 rzut w okresie 2 ostatnich lat) oraz z pogorszeniem ocenianym w skali EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem do badania. Ponieważ niemożliwe było odnalezienie prób klinicznych oceniających leczenie interferonem beta-1b w tak wąskiej populacji pacjentów, autorzy niniejszego przeglądu systematycznego włączyli do analizy głównej badania EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004, prowadzone w nieco szerszej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez), z których możliwe było wyekstrahowanie danych dla subpopulacji – analizowanej populacji docelowej. Istotne jest, iż we włączonych próbach analizowana populacja pacjentów z rzutami stanowiła aż 70% populacji badanej w próbie europejskiej (oraz blisko 50% populacji badanej w badaniu amerykańskim).

Z uwagi na brak aktualnie adekwatnego aktywnego komparatora dla analizowanej populacji pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami, oraz możliwe porównanie jedynie z naturalnym przebiegiem choroby (BSC/PL),

autorzy niniejszego raportu w celu uzupełnienia i odniesienia wyników (porównania) z aktywną interwencją przedstawili dodatkowo analizę porównawczą dla opcji "dodatkowych": mitoksantronu oraz interferonu beta-1a (patrz załączniki: 12.4, 12.5). Jednak należy mieć na uwadze iż ww. analizy stanowią jedynie dodatkowe dane pomocne w celu odniesienia zwłaszcza wyników z oceny bezpieczeństwa, które dla porównania aktywnej interwencji vs PL nie oddają faktycznego profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii (grupa placebo nie generuje dodatkowych zdarzeń niepożądanych).

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniano dane z następujących źródeł: przeglądów systematycznych, badań obserwacyjnych (IV fazy, bez RCT, bez grupy kontrolnej), ChPL oraz informacji/ostrzeżeń dotyczących stosowania ocenianej interwencji, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne publikowane przez: URPL, EMA i FDA.

Wśród powyższych badań jedno badanie obserwacyjne zawierało również dane odnośnie skuteczności praktycznej ocenianej interwencji (interferon beta-1b). W poszerzonej analizie skuteczności praktycznej dodatkowo uwzględniono także dane z abstraktów konferencyjnych z nieopublikowanych badań extension EU-SPMS dla 8 i 10-letniego okresu obserwacji.

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne. Za główne punkty końcowe prowadzonej analizy uznano: ocenę progresji niepełnosprawności (czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności mierzonej w skali EDSS, potwierdzona progresja niepełnosprawności, punkty w skali EDSS), ocenę aktywności rzutowej (roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, umiarkowane lub ciężkie rzuty, nie wystąpienie rzutu), zmiany w obrazie MRI (zmiana objętości/powierzchni

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

zmian w obrazach T2 zależnych, nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI), jakość życia (SIP, MSQLI) oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa [5]. Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie metodologicznych wytycznych EMA, opinii ankietowanych ekspertów medycznych oraz dostępności danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanych jednostek chorobowych, w których stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii [5].

Oba oceniane randomizowane badania kliniczne zostały przeprowadzone w warunkach próby podwójnie zaślepionej (ang. *double blind*) otrzymując po 5 punktów w skali Jadad. Brak zaślepienia próby zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego ze znajomością zastosowanej interwencji przez pacjentów oraz personel medyczny (ang. *performance bias*).

10.1. Ograniczenia wyników

Obie zidentyfikowane próby kliniczne: europejska (*EU-SPMS 1998*) i północno-amerykańska (*NA-SPMS 2004*), dotyczą populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS – ang. *secondary progressive multiple sclerosis*). Populacja docelowa (pacjenci dorośli z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami i EDSS >1) zawiera się więc w populacji występującej w ocenianych eksperymentach. Istotne jest, iż we włączonych próbach populacja pacjentów z rzutami stanowiła aż 70% populacji badanej w próbie europejskiej (oraz blisko 50% populacji badanej w badaniu amerykańskim). Ponadto w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego autorzy badań *post-hoc* podają również wyniki dla subpopulacji będącej analizowaną populacją docelową. A więc dane te zostały uwzględnione w analizie głównej skuteczności interferonu beta-1b w porównaniu z placebo.

W związku z procesem rozpatrywania wniosków o objęcie refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”, populacja docelowa dla której uwzględniono wyniki w analizowanych badaniach zawiera się w populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Betaferon® (tj. leczenie pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami: pacjenci z rzutami lub zmianą EDSS>1).

W badaniu *EU-SPMS 1998* nie podano danych dotyczących średniej dawki INFB-1b jednakże biorąc pod uwagę charakter badania należy uznać, iż dawkowanie interferonem beta-1b było zgodne z tym wskazanym w ChPL, tj. pacjenci przyjmowali co drugi dzień 250 µg tj. 8 milionów IU w 1ml przygotowanego roztworu, przy czym w początkowym okresie dawka była mniejsza i stopniowo wzrastała aż do ww. Dodatkowo, w żadnym badaniu nie przedstawiono zmian w zakresie dawkowania leczenia podstawowego wśród pacjentów w czasie trwania badania.

We włączonych do analizy badaniach wyniki podano dla okresu obserwacji wynoszącego do 3 lat.

Włączone do przeglądu badania zezwalały na zastosowanie leczenia towarzyszącego: niesteroidowe leki przeciwzapalne lub paracetamol (*EU-SPMS 1998*) oraz ibuprofen (*NA-SPMS 2004*) w celu zminimalizowania wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W czasie zaostrzenia choroby (aktywność rzutowa) stosowano standaryzowane objawowe leczenie steroidami (1g metyloprednizolonu podawanego dożylnie przez 3-5 dni). W próbie europejskiej podczas trwania badania pacjenci mogli podjąć maksymalnie trzy leczenia steroidami w ciągu roku. Leczenie rzutów w badaniu *NA-SPMS 2004* było zachowane w tajemnicy przed lekarzem prowadzącym.

Zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu. Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie jest przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych, objawowe leczenie steroidami było zachowane w tajemnicy przed lekarzem oceniającym ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Analizując przedstawione w niniejszej analizie wyniki włączonych badań (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) należy mieć na uwadze następujące zastrzeżenia:

- Autorzy niniejszego raportu podjęli próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników obu włączonych badań (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) dla porównania INFB-1b vs PL w analizowanym zbieżnym okresie obserwacji, należy jednak mieć na uwadze niewielkie różnice kliniczne odnośnie badanych populacji pomiędzy tymi dwoma eksperymentami; w badaniu europejskim włączono pacjentów z mniejszym stopniem zaawansowania choroby (oszacowanym na podstawie czasu jej trwania, obecnej na wyjściu aktywności rzutowej) w porównaniu do badania amerykańskiego, o czym również świadczy odsetek pacjentów z rzutami włączonych do badań (70% vs blisko 50%) odpowiednio dla badania *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*;
- Powyższe rozbieżności były konsekwencją niewielkich różnic w kryteriach włączenia pacjentów do tych prób klinicznych: do badania *EU-SPMS 2004* włączano pacjentów z ≥ 2 rzutami lub wzrostem o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania, a do próby *NA-SPMS 2004* włączano pacjentów ze wzrostem o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania;
- Niewielkie rozbieżności wystąpiły również w odniesieniu do definicji potwierdzonej progresji niepełnosprawności (wzrost punktów w skali EDSS), która w badaniu europejskim musiała się utrzymywać przez co najmniej 3 miesiące, a w badaniu amerykańskim przez co najmniej 6 miesięcy (i nie mniej niż przez 70 dni w obu badaniach);
- W obu badaniach reguła ITT była zachowana w ocenie wszystkich punktów końcowych dotyczących analizy bezpieczeństwa, natomiast w analizie skuteczności w ocenie wszystkich punktów poza oczywistą analizowaną subpopulacją stanowiącą populacją docelową w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego (choć istotne jest, iż przedstawiono dodatkowo wyniki dla tego punktu końcowego dla populacji ogółem spełniającej regułę ITT) oraz z wyjątkiem punktów końcowych odnośnie zmian w obrazach MRI i oceny jakości życia pacjentów;
- Podsumowując, stwierdzono homogeniczność metodologiczną obu badań włączonych do analizy (w obu próbach podobna metoda randomizacji, podwójne zaślepienie, zaprojektowane w metodyce *superiority* umożliwiające wykazanie wyższości INFB-1b nad placebo w zakresie punktu końcowego dotyczącego oceny progresji choroby) i niewielkie rozbieżności kliniczne (stadium zaawansowania choroby), pomimo których podjęto próbę przeprowadzenia statystycznej agregacji danych, jako zalecanej metody przedstawienia wyników;
- Istotne jest, iż w ramach analizowanej populacji docelowej (pacjenci z SPMS z rzutami i EDSS > 1 w okresie 2 lat przed włączeniem do badania) rozbieżności kliniczne dotyczące zaawansowania choroby nie miały dużego znaczenia, gdyż kryterium dotyczące występowania rzutów z góry zawęża populację do pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą, a więc w badaniu *NA-SPMS 2004* wyłania tych pacjentów, którzy mieli chorobę w podobnym stopniu zaawansowania w odniesieniu do pacjentów z badania europejskiego;
- Dane dotyczące liczby pacjentów w analizowanej populacji docelowej zostały zaczerpnięte z nieopublikowanych danych nadesłanych przez firmę zlecającą;
- Z uwagi na niekompletne dane w zakresie istotności statystycznej w ocenie parametrów dotyczących rocznej oceny MRI w badaniu *NA-SPMS 2004* (brak konkretnej wartości p) nie możliwe było obliczenie przedziału ufności dla różnicy średniej zmiany pomiędzy dwoma grupami.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla interferonu beta-1b (Betaferon®) w leczeniu dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego. W ocenie pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, w celu ich uzupełnienia, rozszerzono kryterium PICOS w zakresie populacji o pacjentów z SPMS z rzutami lub bez. Ale warto dodać, iż

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

aż 70% populacji w badaniu europejskim dotyczyła pacjentów z rzutami. A więc, choć populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym zawiera się w całkowitej populacji pacjentów włączonych do analizy, z uwagi na przedstawione dane dla pierwszorzędowego punktu końcowego wyniki te dotyczą populacji docelowej objętej wnioskiem refundacyjnym. Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania INFB-1b był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (naturalny przebieg choroby: BSC/PL). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

II. DYSKUSJA

II.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dn. 26.02.2015 r.) dla produktu leczniczego Betaferon® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Jednakże z uwagi na sprecyzowaną, wąską populację (SPMS z rzutami) zastosowano zawężenie na jednostkę chorobową - wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego. Nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, by umożliwić identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Celem uzyskania dodatkowych informacji dla analizowanej subpopulacji i identyfikacji dodatkowych badań kontaktowano się również z firmą zlecającą analizę.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, poszukiwanych punktów końcowych oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (zgodnie z wytycznymi AOTMiT).

Z uwagi na wysoce wyselekcjonowaną populację pacjentów ujętą we wnioskowaniu o refundację ocenianej interwencji, niemożliwym było odnalezienie badań randomizowanych, które zaprojektowane byłyby na tak wąską populację ograniczoną jedynie do pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (co najmniej 1 rzut choroby i EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem). W ramach wyszukiwania do niniejszego przeglądu systematycznego odnaleziono jednak badania prowadzone na szerszej populacji pacjentów z SPMS, z których można było wyekstrahować wyniki dotyczące skuteczności analizowanej interwencji dla subpopulacji pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami i EDSS >1 (ocena pierwszorzędnego punktu końcowego).

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby odnaleziono dwie (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) randomizowane, opublikowane próby kliniczne z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo u dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

II.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3], oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT rozważono jako potencjalne komparatory leki stosowane w aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu, wśród których – zgodnie z wymogami ustawowymi [2] i minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy HTA zgodnie z właściwym rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] – w pierwszym rzędzie poszukiwano leków stosowanych i finansowanych w Polsce ze środków publicznych.

Należy podkreślić, iż w przeciwieństwie do pacjentów z RRMS (rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego), analizowana populacja stanowi ściśle wyselekcjonowaną grupę pacjentów spośród chorych z SPMS, dla której dostępność aktywnego, a jednocześnie skutecznego leczenia jest ograniczona [46].

Aktualnie brak jest refundowanych leków w przedmiotowym wskazaniu (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami), które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla interferonu beta-1b.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie neurologii w Polsce, formę podania leku, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analiz HTA dla ocenianej interwencji jako komparator wybrano **naturalny przebieg choroby (PL)**, który wydaje się być jedynym adekwatnym spośród rozpatrywanych technologii opcjonalnych.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie naturalnego przebiegu choroby (BSC/placebo) jako komparator zestawiono poniżej.

Tabela 68.

Podsumowanie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) wraz z uzasadnieniem

Wskazanie	Uzasadnienie
Naturalny przebieg choroby (placebo)	<ul style="list-style-type: none"> • Tania opcja (best supportive care); • Opcja z reguły stosowana w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej; • Identyczna droga podania (iniekcje podskórne); • Jedyna opcja dla INFβ-1b - brak polskich wytycznych odnoszących się ściśle do analizowanej populacji; • [REDACTED] • Możliwość przeprowadzenia wiarygodnego, bezpośredniego porównania z wnioskowaną interwencją, na podstawie opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych.

Powyższy wybór spełnia zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, naturalny przebieg choroby) [1]. Kryteria formalno-prawne [2, 3] są również spełnione (w przypadku braku technologii opcjonalnych porównanie z naturalnym przebiegiem choroby).

Dodatkowo z uwagi, iż rozpatrywane potencjalne technologie alternatywne (mitoksantron i interferon-beta-1a (Rebif)), ostatecznie nie wybrane jako adekwatne dla analizowanej interwencji w ściśle określonej populacji pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami, stanowią aktywne interwencje (możliwość przeprowadzenia analizy porównawczej) które po placebo mogłyby być rozpatrywane jako ewentualne opcje, zostały one uwzględnione jako opcje „dodatkowe” w ramach których przeprowadzono analizę porównawczą na podstawie odnalezionych badań klinicznych, którą przedstawiono w załączniku niniejszego przeglądu systematycznego.

11.3. Subpopulacje

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (co najmniej jeden rzut choroby i EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem do badania). Wnioskowane wskazanie w ramach programu lekowego [47] zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym przedmiotowego produktu leczniczego (SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami) [8].

Biorąc pod uwagę specyfikę badań klinicznych, które zwykle uwzględniają szerszą od wnioskowanej populację pacjentów z SPMS (zarówno z rzutami jak i bez), autorzy raportu uznali za zasadne przeprowadzenie analizy statystycznej oraz przedstawienie wyników w miarę możliwości dla wyselekcjonowanej w próbach klinicznych jako subpopulacja- populacji pacjentów z SPMS z rzutami i EDSS > 1 (zwłaszcza w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności). Dodatkowo, z uwagi na brak innych wyników dla populacji docelowej zawartych we włączonych publikacjach przedstawiono również dane dla populacji ogółem SPMS (zarówno tych z rzutami jak i bez rzutów w okresie 2 lat przed włączeniem do badania). Ponadto warto dodać, iż populacja uwzględniona w badaniu EU-SPMS 1998 dotyczy aż ok. 70% pacjentów włączonych do eksperymentu z obecnymi rzutami w okresie 2 lat przed włączeniem do badania. W drugim badaniu (NA-SPMS 2004) blisko 50% pacjentów włączonych do próby wykazywało aktywność rzutową w okresie 2 lat przed włączeniem.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Podsumowując, choć populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym zawiera się w całkowitej populacji pacjentów włączonych do analizy, z uwagi na przedstawione dane dla pierwszorzędnego punktu końcowego można stwierdzić, iż wyniki odnoszą się w pełni do populacji docelowej, a z uwagi na procentowy udział pacjentów z SPMS z rzutami, można mówić o umiarkowanym stopniu przełożenia tych wyników na wyniki dla populacji docelowej objętej wnioskiem refundacyjnym.

11.4. Wiarygodność zewnętrzna

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego [5] analizowaną populację docelową stanowią dorośli pacjenci z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonymi rzutami.

Ze względu na konstrukcję oraz specyfikę badań klinicznych, w przeglądzie uwzględniono próby kliniczne dotyczące chorych dorosłych z SPMS. Autorzy raportu wyekstrahowali z badań dane dla pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczące wyselekcjonowanej, wąskiej populacji pacjentów z SPMS z rzutami i EDSS>1 w okresie 2 lat przed włączeniem do badania. W miarę możliwości przeprowadzono ocenę w węższej populacji zgodnej z wnioskowaną, a dla pozostałych punktów końcowych przeprowadzono analizę statystyczną w całej populacji pacjentów z SPMS obejmującej populację docelową. Należy jednak podkreślić, iż ok. 70% pacjentów w badaniu europejskim i blisko 50% w badaniu amerykańskim miało rzuty w charakterystyce wyjściowej (2 lata przed włączeniem). A zatem można stwierdzić, iż wybrana populacja jest zgodna z populacją analizowaną w niniejszym przeglądzie w ramach oceny najważniejszego klinicznie punktu końcowego, jakim był czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności. Dla pozostałych punktów końcowych w ramach skuteczności i bezpieczeństwa populacja wnioskowana zawierała się w populacji analizowanej w przeglądzie systematycznym. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym [8] oraz jest zgodne z wnioskiem o refundację w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD 10 G 35)”) [47], dla którego opracowano analizy HTA przedmiotowego produktu leczniczego (Betaferon®).

W badaniu *EU-SPMS 1998* randomizacją objęto 718 pacjentów (360 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU) oraz 358 pts do grupy PL). Natomiast w próbie klinicznej *NA-SPMS 2004* 939 pacjentów spełniających kryteria włączenia/wykluczenia losowo przydzielono do trzech ramion terapeutycznych: 317 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU), 314 pts do grupy INFB-1b (5 milionów IU)⁴, 308 pts do grupy PL. W obydwu eksperymentach klinicznych pacjenci musieli wyrazić pisemną zgodę na udział w badaniu.

Kryteria włączenia do badań *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* były bardzo precyzyjnie określone oraz zbieżne w zakresie kryteriów demograficznych oraz klinicznych, choć można było odnotować pewne cechy różnicujące populacje pacjentów uczestniczących w badaniach pod względem klinicznym.

Do obu badań włączano osoby obu płci z klinicznym rozpoznaniem lub potwierdzonym w badaniach laboratoryjnych stwardnieniem rozsianym w postaci wtórnie postępującej choroby (SPMS), u których ocena progresji choroby w skali EDSS wynosiła od 3 do 6,5 punktów. Pacjenci włączeni do ww. prób klinicznych mieli wcześniej postać RRMS choroby, po której odnotowano progresję (niezależną od rzutów) trwającą minimum 6 miesięcy. Do badań włączano pacjentów w wieku od 18 lat do 55-65 r.ż.. Jediną różnicą w kryteriach włączenia pacjentów do badania *EU-SPMS 1998* było włączenie pacjentów, u których w ciągu ostatnich dwóch lat odnotowano: wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS lub wystąpienie ≥ 2 rzutów choroby. Natomiast do badania *NA-SPMS 2004* włączeni byli jedynie pacjenci ze wzrostem o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat.

Czas trwania choroby jest o ok. 1,5 roku dłuższy w eksperymencie *NA-SPMS 2004*, co również przekłada się na czas trwania wtórnie postępującej postaci MS, który w tym badaniu wynosi ok. 4 lata. W badaniu europejskim natomiast czas od wykazania progresywnego charakteru choroby wyniósł 3,8 lat, lecz czas od diagnozy SPMS – ok. 2,2 lata. Również średnia liczba rzutów 2 lata przed włączeniem do badania była większa w badaniu *EU-SPMS 1998*. Cała populacja ujęta w badaniach obejmowała pacjentów zarówno z rzutami, jak i bez rzutów,

⁴ Grupa terapeutyczna z nieadekwatną dawką, nie będąca przedmiotem niniejszej analizy

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Jednak warto zauważyć, że odsetek pacjentów z rzutami w ciągu ostatnich dwóch lat wynosił w badaniu EU-SPMS 1998 od 71,8 % w grupie PL do 68,1% w grupie INFB-1b, a w badaniu NA-SPMS 2004: od 44% w grupie PL do 46% w grupie INFB-1b. Wszystkie powyższe różnice wskazują na fakt, iż populacja pacjentów włączonych do badania europejskiego miała mniej zaawansowaną postać choroby w porównaniu do populacji włączonej do badania NA-SPMS 2004. Warto podkreślić, iż w przypadku oceny pierwszorzędowego punktu końcowego wyekstrahowanego dla populacji docelowej objętej wnioskiem refundacyjnym powyższe rozbieżności kliniczne dotyczące zaawansowania choroby nie miały dużego znaczenia, gdyż kryterium dotyczące występowania rzutów z góry zawęża populację do pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą, a więc w badaniu NA-SPMS 2004 wyłania tych pacjentów, którzy mieli chorobę w podobnym stopniu zaawansowania w odniesieniu do pacjentów z badania europejskiego. A więc nie stwierdza się istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskową.

Pomimo niewielkich różnic klinicznych (zaawansowanie choroby wśród pacjentów włączonych do badań) pomiędzy badaniami, autorzy raportu podjęli próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników obu eksperymentów dla porównania interferonu beta-1b vs PL w zbieżnym okresie obserwacji (do 3 lat) w całej populacji pacjentów z SPMS.

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania oraz dawkowaniem leków. Oceniane interwencje stosowano przez okres do 3 lat. W badaniu EU-SPMS 1998 średni czas okresu obserwacji w etapowym odcięciu (*cut-off*) wynosił 901 dni w grupie interferonu beta-1b oraz 892 dni w grupie placebo, natomiast w próbie NA-SPMS 2004: 998 dni dla analizowanej interwencji oraz 1003 dni dla komparatora.

Okresy obserwacji w analizowanych badaniach klinicznych uznano za wystarczające do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanych leków, jak również zgodne z zaleceniami EMA [48].

Okres leczenia pacjentów wynoszący od 2 do 3 lat oraz liczebności populacji z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) we włączonych badaniach (po ponad 300 pacjentów na grupę) oraz subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami i EDSS >1, stanowiące dane dla populacji zgodnej z docelową (ok. 100 pts na grupę), pozwala uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Betaferon® występujący w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do iniekcji podskórnych (250µg/ml rekombinowanego interferonu beta-1b po rozpuszczeniu, tj. 8 milionów IU/ml) stosowany co drugi dzień [8]. Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) interferon beta-1b należy do grupy farmakoterapeutycznej: Cytokiny, Interferony, kod ATC: L03AB08. Oceniana interwencja, interferon beta-1b (produkt Betaferon®) jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA i produkowana przez bakterię *Escherichia coli*, która otrzymała odpowiedni gen (DNA), umożliwiając jej wytwarzanie tej substancji. Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Choć mechanizm działania w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony, wiadomo, że jego zdolność do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b [8].

Zastosowana dawka oraz długość stosowania ocenianej interwencji, była zgodna z charakterystyką produktu leczniczego.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne.

Za główne punkty końcowe analizy uznano: ocenę progresji niepełnosprawności (czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności mierzonej w skali EDSS, potwierdzona progresja niepełnosprawności, punkty w skali EDSS), ocenę aktywności rzutowej (roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, umiarkowane lub ciężkie rzuty, nie wystąpienie rzutu), zmiany w obrazie MRI (zmiana objętości/powierzchni

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

zmian w obrazach T2 zależnych, nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI), jakość życia (SIP, MSQLI) oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa [5]. Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie metodologicznych wytycznych EMA [48], opinii ankietowanych ekspertów medycznych oraz dostępności danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanych jednostek chorobowych, w których stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii [5].

Mając na uwadze powyższe, ostatecznie do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano następujące punkty końcowe:

skuteczność:

- progresja niepełnosprawności: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS), potwierdzona progresja niepełnosprawności, czas do wystąpienia EDSS ≥ 7 (stosowanie wózka inwalidzkiego), progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego, punkty w skali EDSS;
- aktywność rzutowa: ARR - roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, umiarkowane lub ciężkie rzuty, nie wystąpienie rzutu;
- zmiany w obrazie MRI: zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych, nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia (ocena wg. *Sickness Impact Profile (SIP)*, *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI)*),

bezpieczeństwo:

- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności leczenia/progresji choroby);
- przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);
- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious AEs);
- zdarzenia niepożądane (AEs);
- ocena stanu psychicznego pacjenta (BDI, MADRS),
- parametry laboratoryjne i życiowe.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla interferonu beta-1b (Betaferon®) w leczeniu dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego. W ocenie pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, w celu ich uzupełnienia, rozszerzono kryterium PICOS w zakresie populacji o pacjentów z SPMS z rzutami lub bez. Ale warto dodać, iż aż 70% populacji w badaniu europejskim dotyczyła pacjentów z rzutami. A więc, choć populacja docelowa określona we wniosku refundacyjnym zawiera się w całkowitej populacji pacjentów włączonych do analizy, z uwagi na przedstawione dane dla pierwszorzędowego punktu końcowego można stwierdzić, iż wyniki odnoszą się w pełni do populacji docelowej, a z uwagi na procentowy udział pacjentów z SPMS z rzutami, można mówić o umiarkowanym stopniu przełożenia tych wyników na wyniki dla populacji docelowej objętej wnioskiem refundacyjnym.

Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania INFB-1b był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (naturalny przebieg choroby: BSC/PL). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

11.5. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTMiT) wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) zakwalifikowano jako badania o podtypie II A, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach. We wszystkich włączonych badaniach przedstawiono szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM).

Oba oceniane eksperymenty (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) zostały przeprowadzone w warunkach próby podwójnie zaślepionej (*double blind*). Badania te otrzymały maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5). Mając powyższe na uwadze należy wnioskować, iż wszystkie włączone do przeglądu systematycznego badania cechuje wysoka wiarygodność wewnętrzna.

Utajnienie procesu randomizacji (ang. *allocation concealment*) zostało najprawdopodobniej zachowane w obu włączonych badaniach: europejskim i amerykańskim. Centralny proces randomizacji zapewnił ukrycie kodu alokacji pacjentów do grup.

Badania EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004, zaprojektowano w metodyce *superiority* umożliwiającej wykazanie wyższości INFB-1b nad placebo w zakresie oceny skuteczności tj. wystąpienie progresji niepełnosprawności.

W badaniach podstawowym zbiorem danych była całkowita populacja pacjentów ITT, czyli populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Zdaniem autorów przeglądu w ocenie efektywności klinicznej porównywanych interwencji nie zastosowano reguły ITT jedynie w ocenie jakości życia oraz zmian w obrazie MRI (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004), a także w ocenie wyników dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami i EDSS >1 (populacja docelowa). W ocenie pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz dla wszystkich punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa reguła ITT została zachowana.

Podsumowując, siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest wysoka.

11.6. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Wynik wyszukiwania odnalezionych przeglądów systematycznych wraz z ich szczegółowym omówieniem znajduje się w rozdziale 3 („Opublikowane przeglądy systematyczne”).

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Opis kwerend

12.1.1. Strategia wyszukiwania badań dla ocenianej interwencji – interferon beta-1b

Tabela 69. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla interferonu beta-1b

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(betaferon)	4
2.	(betaseron)	6
3.	("beta seron")	0
4.	(beneseron)	0
5.	(extavia)	0
6.	("beta ifn 1b")	0
7.	("interferon beta serine")	0
8.	("ifn beta ser")	0
9.	("interferon beta 1b")	22
10.	("interferon beta 1 b")	1
11.	("beta 1b interferon")	1
12.	("beta 1b interferon")	0
13.	("interferon beta 1b, recombinant")	0
14.	("recombinant 17 serine interferon beta")	0
15.	("recombinant beta 1b interferon")	0
16.	("recombinant interferon beta 1b")	0
17.	("rifn beta 1b")	0
18.	("sh 579")	0
19.	(sh579)	0
20.	("zk 157046")	0

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
21.	(zk157046)	0
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	26
23.	MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis, Chronic Progressive EXPLODE ALL TREES	12
24.	(spms)	7
25.	("chronic progressive multiple sclerosis")	3
26.	("multiple sclerosis, chronic progressive")	0
27.	("secondary progressive multiple sclerosis")	17
28.	("multiple sclerosis, secondary progressive")	0
29.	("progressive relapsing multiple sclerosis")	1
30.	("multiple sclerosis, progressive relapsing")	0
31.	("remittent progressive multiple sclerosis")	0
32.	("multiple sclerosis, remittent progressive")	0
33.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	27
34.	#22 AND #33	7

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015r.

Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazie PubMeda interferonu beta-1b

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search "interferon beta-1b" [Supplementary Concept]	874
2.	Search betaferon	1123
3.	Search betaseron	1123
4.	Search "beta seron"	1
5.	Search beneseron	0
6.	Search extavia	1083
7.	Search "beta ifn 1b"	5
8.	Search "interferon beta serine"	8

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
9.	Search "ifn beta ser"	45
10.	Search "interferon beta 1b"	1076
11.	Search "interferon beta 1b"	58
12.	Search "beta 1b interferon"	1383
13.	Search "beta 1b interferon"	101
14.	Search "interferon beta 1b, recombinant"	278
15.	Search "recombinant 17 serine interferon beta"	22
16.	Search "recombinant beta 1b interferon"	23
17.	Search "recombinant interferon beta 1b"	18
18.	Search "rifn beta 1b"	5
19.	Search "sh 579"	28
20.	Search sh579	0
21.	Search "zk 157046"	0
22.	Search zk157046	0
23.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1528
24.	Search "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh]	1356
25.	Search spms	741
26.	Search "chronic progressive multiple sclerosis"	1572
27.	Search "multiple sclerosis, chronic progressive"	1357
28.	Search "secondary progressive multiple sclerosis"	434
29.	Search "multiple sclerosis, secondary progressive"	3845
30.	Search "progressive relapsing multiple sclerosis"	8
31.	Search "multiple sclerosis, progressive relapsing"	4099
32.	Search "remittent progressive multiple sclerosis"	2690
33.	Search "multiple sclerosis, remittent progressive "	2690

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
34.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	4802
35.	#23 AND #34	205

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015r.

Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie Cochranedla interferonu beta-1 b

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	betaferon	47
2.	betaseron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43
3.	"beta seron":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4.	beneseron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5.	extavia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
6.	"beta ifn 1b":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
7.	"interferon beta serine":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	67
8.	"ifn beta ser":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
9.	"interferon beta 1b"	199
10.	"interferon beta 1 b"	16
11.	"beta 1b interferon"	6
12.	"beta 1 b interferon"	0
13.	"interferon beta 1b, recombinant"	0
14.	"recombinant 17 serine interferon beta"	0
15.	"recombinant beta 1b interferon"	0
16.	"recombinant interferon beta 1 b"	5
17.	"rifn beta 1b":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
18.	"sh 579"	0
19.	sh579	0
20.	"zk 157046"	0
21.	zk157046	0

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	285
23.	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	152
24.	spms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
25.	"chronic progressive multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	74
26.	"multiple sclerosis, chronic progressive":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	152
27.	"secondary progressive multiple sclerosis"	147
28.	"multiple sclerosis, secondary progressive":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
29.	"progressive relapsing multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
30.	"multiple sclerosis, progressive relapsing":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
31.	"remittent progressive multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
32.	"multiple sclerosis, remittent progressive":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
33.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	347
34.	#22 AND #33	50

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015r.

Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazie Embasedla interferonu beta-1b

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'betaferon'/exp OR betaferon	4062
2.	betaseron	1215
3.	'beta seron'	1
4.	beneseron	7
5.	extavia	170
6.	'beta ifn 1b'	1
7.	'interferon'/exp OR interferon AND beta AND ('serine'/exp OR serine)	4642
8.	'ifn beta' AND ser	14
9.	'interferon beta 1b'/exp OR 'interferon beta 1b'	4116

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
10.	'interferon'/exp OR interferon AND 'beta 1b'	690
11.	'interferon'/exp OR interferon AND beta 1b	19
12.	beta AND 1b AND ('interferon'/exp OR interferon)	1765
13.	beta 1b AND ('interferon'/exp OR interferon)	19
14.	'interferon'/exp OR interferon AND beta AND 1b, AND recombinant	210
15.	'interferon'/exp OR interferon AND 'beta 1b,' AND recombinant	76
16.	recombinant AND 17 AND ('serine'/exp OR serine) AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta	221
17.	recombinant AND beta 1b AND ('interferon'/exp OR interferon)	6
18.	recombinant AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta AND 1b	210
19.	recombinant AND ('interferon'/exp OR interferon) AND 'beta 1b'	76
20.	rifn AND 'beta 1b'	2
21.	sh AND 579	59
22.	sh579	0
23.	zk AND 157046	0
24.	zk157046	0
25.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	5389
26.	spms	1502
27.	chronic AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)	2286
28.	multiple AND sclerosis, AND chronic AND progressive	2263
29.	secondary AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)	3426
30.	multiple AND sclerosis, AND secondary AND progressive	3415
31.	progressive AND relapsing AND multiple AND sclerosis	4016
32.	multiple AND sclerosis, AND progressive AND relapsing	4016
33.	remittent AND progressive AND multiple AND sclerosis	62
34.	multiple AND sclerosis, AND remittent AND progressive	62

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
35.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	7081
36.	#25 AND #35	528
37.	#25 AND #35 AND [embase]/lim	506

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015r.

12.1.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla mitoksantronu

Tabela 73. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie CRD dla mitoksantronu

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Mitoxantrone)	49
2.	(mitoxanthrone)	0
3.	(mitoxantrona)	0
4.	(mitroxantrone)	1
5.	(dhaq)	0
6.	(dhad)	1
7.	(mitroxone)	0
8.	(mitozantrone)	0
9.	(pralifan)	0
10.	(onkotrone)	0
11.	(domitrone)	0
12.	(elsep)	0
13.	(formyxan)	0
14.	(misostol)	0
15.	(mitoxgen)	0
16.	(neotalem)	0
17.	(norexan)	0
18.	(novanthron)	0

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
19.	(novantron)	0
20.	(novantrone)	0
21.	(ralenova)	0
22.	(oncotron)	0
23.	("quinizarin")	0
24.	("nsc-279836")	0
25.	("nsc 279836")	0
26.	("nsc279836")	0
27.	("nsc-287836")	0
28.	("nsc 287836")	0
29.	("nsc287836")	0
30.	("nsc-299195")	0
31.	("nsc 299195")	0
32.	("nsc299195")	0
33.	("nsc-301739")	0
34.	("nsc 301739")	0
35.	("nsc301739")	0
36.	("nsc-301739d")	0
37.	("nsc 301739d")	0
38.	("nsc301739d")	0
39.	("cl-232325")	0
40.	("cl 232325")	0
41.	("cl232325")	0
42.	("cl 232315")	0
43.	("cl232315")	0

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
44.	("now 8534")	0
45.	("now8534")	0
46.	("mitoxantrone acetate")	0
47.	("acetate, mitoxantrone")	0
48.	("mitoxantrone hydrochloride")	1
49.	("hydrochloride, mitoxantrone")	0
50.	("mitoxantrone diacetate")	0
51.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	50
52.	MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis, Chronic Progressive EXPLODE ALL TREES	12
53.	("chronic progressive multiple sclerosis")	3
54.	("multiple sclerosis, chronic progressive")	0
55.	(spms)	7
56.	("secondary progressive multiple sclerosis")	17
57.	("multiple sclerosis, secondary progressive")	0
58.	("progressive relapsing multiple sclerosis")	1
59.	("multiple sclerosis, progressive relapsing")	0
60.	("remittent progressive multiple sclerosis")	0
61.	("multiple sclerosis, remittent progressive ")	0
62.	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61	26
63.	#51 AND #62	6

Data ostatniego wyszukiwania: 20.02.2015r.

Tabela 74. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie PubMed dla mitoksantronu

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search Mitoxantrone	5410

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
2.	Search mitoxanthrone	30
3.	Search mitoxantrona	2
4.	Search mitrozantrone	10
5.	Search dhaq	5443
6.	Search dhad	65
7.	Search mitroxone	5410
8.	Search mitozantrone	5438
9.	Search pralifan	5410
10.	Search onkotrone	5410
11.	Search domitrone	0
12.	Search elsep	1
13.	Search formyxan	0
14.	Search misostol	0
15.	Search mitoxgen	0
16.	Search neotalem	0
17.	Search norexan	0
18.	Search novanthron	0
19.	Search novantron	5413
20.	Search novantrone	5426
21.	Search ralenova	5410
22.	Search oncotron	0
23.	Search quinizarin	88
24.	Search nsc-279836	5410
25.	Search nsc 279836	5410
26.	Search nsc279836	5410

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
27.	Search nsc-287836	5410
28.	Search nsc 287836	5410
29.	Search nsc287836	5410
30.	Search nsc-299195	5410
31.	Search nsc 299195	5410
32.	Search nsc299195	5410
33.	Search nsc-301739	5411
34.	Search nsc 301739	5411
35.	Search nsc301739	5410
36.	Search nsc-301739d	5411
37.	Search nsc 301739d	5411
38.	Search nsc301739d	5410
39.	Search cl-232325	5410
40.	Search cl 232325	5410
41.	Search cl232325	5410
42.	Search cl 232315	2
43.	Search cl232315	0
44.	Search now 8534	4
45.	Search now8534	0
46.	Search mitoxantrone acetate	5410
47.	Search acetate, mitoxantrone	5410
48.	Search mitoxantrone hydrochloride	5410
49.	Search hydrochloride, mitoxantrone	5410
50.	Search mitoxantrone diacetate	16
51.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR	5628

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	
52.	Search "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh]	1528
53.	Search spms	746
54.	Search "chronic progressive multiple sclerosis"	2668
55.	Search "multiple sclerosis, chronic progressive"	2668
56.	Search "secondary progressive multiple sclerosis"	3861
57.	Search "multiple sclerosis, secondary progressive"	3861
58.	Search "progressive relapsing multiple sclerosis"	4116
59.	Search "multiple sclerosis, progressive relapsing"	4116
60.	Search "remittent progressive multiple sclerosis"	2702
61.	Search "multiple sclerosis, remittent progressive"	2702
62.	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61	4823
63.	#51 AND #62	182

Data ostatniego wyszukiwania: 20.02.2015r.

Tabela 75. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane dla mitoksantronu

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Mitoxantrone	971
2.	mitoxanthrone	3
3.	mitoxantrona	2
4.	mitroxantrone	4
5.	dhaq	2
6.	dhad	7
7.	Mitroxone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
8.	mitozantrone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45
9.	pralifan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
10.	onkotrone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
11.	domitron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
12.	elsep:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
13.	formyxan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
14.	misostol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
15.	mitoxgen:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
16.	neotalem:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
17.	norexan:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
18.	novantron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
19.	novantron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
20.	novantron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43
21.	ralenova:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
22.	oncotron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
23.	quinizarin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
24.	nsc-279836	0
25.	nsc 279836	0
26.	nsc279836	0
27.	nsc-287836	0
28.	nsc 287836	0
29.	nsc287836	0
30.	nsc-299195	0
31.	nsc 29919	0
32.	nsc299195	0
33.	nsc-301739	0
34.	nsc 301739	0

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
35.	nsc301739	0
36.	nsc-301739d	0
37.	nsc 301739d	0
38.	nsc301739d	0
39.	cl-232325	0
40.	cl 232325	0
41.	cl232325	0
42.	cl 232315	0
43.	cl232315	0
44.	now 8534	1
45.	now8534	0
46.	mitoxantrone acetate	29
47.	acetate, mitoxantrone	29
48.	mitoxantrone hydrochloride	9
49.	hydrochloride, mitoxantrone	9
50.	mitoxantrone diacetate	0
51.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50	1023
52.	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	152
53.	multiple sclerosis, chronic progressive:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	289
54.	SPMS:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
55.	chronic progressive multiple sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	289
56.	secondary progressive multiple sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	288
57.	multiple sclerosis, progressive relapsing:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	288
58.	multiple sclerosis, remittent progressive:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
59.	remittent progressive multiple sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
60.	progressive relapsing multiple sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	288
61.	multiple sclerosis, secondary progressive:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	288
62.	#52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61	527
63.	#51 and #62	30

Data ostatniego wyszukiwania: 20.02.2015r.

Tabela 76. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embasedla mitoksantronu

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	mitoxantrone'/exp OR mitoxantrone	19810
2.	mitoxanthrone	57
3.	mitoxantrona	6
4.	mitroxantrone	18
5.	dhaq	89
6.	dhad	88
7.	mitroxone	0
8.	mitozantrone	139
9.	pralifan	1
10.	onkotrone	12
11.	domitrone	0
12.	elsep	4
13.	formyxan	0
14.	misostol	0
15.	mitoxgen	0
16.	neotalem	0
17.	norexan	0
18.	novanthron	1

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
19.	novantron	130
20.	novantrone	883
21.	ralenova	33
22.	oncotron	0
23.	quinizarin	155
24.	'nsc 279836'	25
25.	nsc279836	1
26.	'nsc 287836'	2
27.	nsc287836	0
28.	'nsc 299195'	0
29.	nsc299195	0
30.	'nsc 301739'	60
31.	nsc301739	1
32.	'nsc 301739d'	2
33.	nsc301739d	0
34.	'cl 232325'	0
35.	cl232325	0
36.	cl AND 232315	6
37.	cl232315	0
38.	now AND 8534	8
39.	now8534	0
40.	mitoxantrone AND acetate	982
41.	acetate, AND mitoxantrone	982
42.	mitoxantrone AND hydrochloride	83
43.	hydrochloride, AND mitoxantrone	83

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
44.	mitoxantrone AND diacetate	36
45.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	20054
46.	chronic AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)	2302
47.	multiple AND sclerosis, AND chronic AND progressive	2279
48.	spms	1518
49.	secondary AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)	3445
50.	multiple AND sclerosis, AND progressive AND relapsing	4031
51.	multiple AND sclerosis, AND remittent AND progressive	62
52.	remittent AND progressive AND multiple AND sclerosis	62
53.	progressive AND relapsing AND multiple AND sclerosis	4031
54.	multiple AND sclerosis, AND secondary AND progressive	3434
55.	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	7126
56.	#45 AND #55	549
57.	#45 AND #55 AND [embase]/lim	525

Data ostatniego wyszukiwania: 20.02.2015r.

12.1.3. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych dla interferonu beta-1a (Rebif)

Tabela 77. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie CRD dla interferonu beta-1a (Rebif)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Interferon beta-1a)	35
2.	(Interferon beta 1a)	35
3.	(Interferon beta1a)	0
4.	{Beta 1a interferon}	3
5.	(Recombinant beta1a interferon)	0
6.	(Rifn beta)	0

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	(Natural fibroblast interferon beta)	0
8.	(Rebif)	7
9.	(Avonex)	6
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	37
11.	#10 NOT #9	31
12.	MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis, Chronic Progressive EXPLODE ALL TREES	12
13.	(spms)	7
14.	("chronic progressive multiple sclerosis")	3
15.	("multiple sclerosis, chronic progressive")	0
16.	("secondary progressive multiple sclerosis")	17
17.	("multiple sclerosis, secondary progressive")	0
18.	("progressive relapsing multiple sclerosis")	1
19.	("multiple sclerosis, progressive relapsing")	0
20.	("remittent progressive multiple sclerosis")	0
21.	("multiple sclerosis, remittent progressive")	0
22.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	27
23.	#11 AND #22	4

Data ostatniego wyszukiwania: 26.02.2015r.

Tabela 78. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie PubMed dla interferonu beta-1a (Rebif)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search "interferon beta-1a" [Supplementary Concept]	2
2.	Search Interferon beta-1a	1563
3.	Search Interferon beta 1a	1563
4.	Search Interferon beta 1a	155
5.	Search Beta 1a interferon	1815
6.	Search Recombinant beta 1a interferon	26

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	Search Rifn beta	304
8.	Search Natural fibroblast interferon beta	686
9.	Search Rebif	1623
10.	Search Avonex	1635
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2777
12.	#11 NOT #10	1157
13.	Search "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh]	2673
14.	Search spms	747
15.	Search "chronic progressive multiple sclerosis"	2673
16.	Search "multiple sclerosis, chronic progressive"	2673
17.	Search "secondary progressive multiple sclerosis"	3866
18.	Search "multiple sclerosis, secondary progressive"	3866
19.	Search "progressive relapsing multiple sclerosis"	4124
20.	Search "multiple sclerosis, progressive relapsing"	4124
21.	Search "remittent progressive multiple sclerosis"	2707
22.	Search "multiple sclerosis, remittent progressive "	2707
23.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	4830
24.	#12 AND #23	42

Data ostatniego wyszukiwania: 26.02.2015r.

Tabela 79. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embasedla interferonu beta-1a (Rebif)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'interferon'/exp OR interferon AND 'beta 1a'	1114
2.	'interferon'/exp OR interferon AND beta AND 1a	1889
3.	'interferon'/exp OR interferon AND beta 1a	5533
4.	beta AND 1a AND ('interferon'/exp OR interferon)	1889
5.	recombinant AND beta 1a AND interferon	819

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	Rifn beta	195
7.	Natural fibroblast interferon beta	181
8.	Rebif	2002
9.	avonex	2366
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	6424
11.	#10 NOT #9	4068
12.	spms	1521
13.	chronic AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)	2306
14.	multiple AND sclerosis, AND chronic AND progressive	2283
15.	secondary AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)	3449
16.	multiple AND sclerosis, AND secondary AND progressive	3483
17.	progressive AND relapsing AND multiple AND sclerosis	4038
18.	multiple AND sclerosis, AND progressive AND relapsing	4038
19.	remittent AND progressive AND multiple AND sclerosis	62
20.	multiple AND sclerosis, AND remittent AND progressive	62
21.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	7136
22.	#11 AND #21	343
23.	#11 AND #21 AND [embase]/lim	327

Data ostatniego wyszukiwania: 26.02.2015r.

Tabela 80. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane dla interferonu beta-1a (Rebif)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Interferon beta-1a	427
2.	Interferon beta 1a	471
3.	Interferon beta 1a	169
4.	Beta 1a interferon	471
5.	Recombinant beta 1a interferon	18

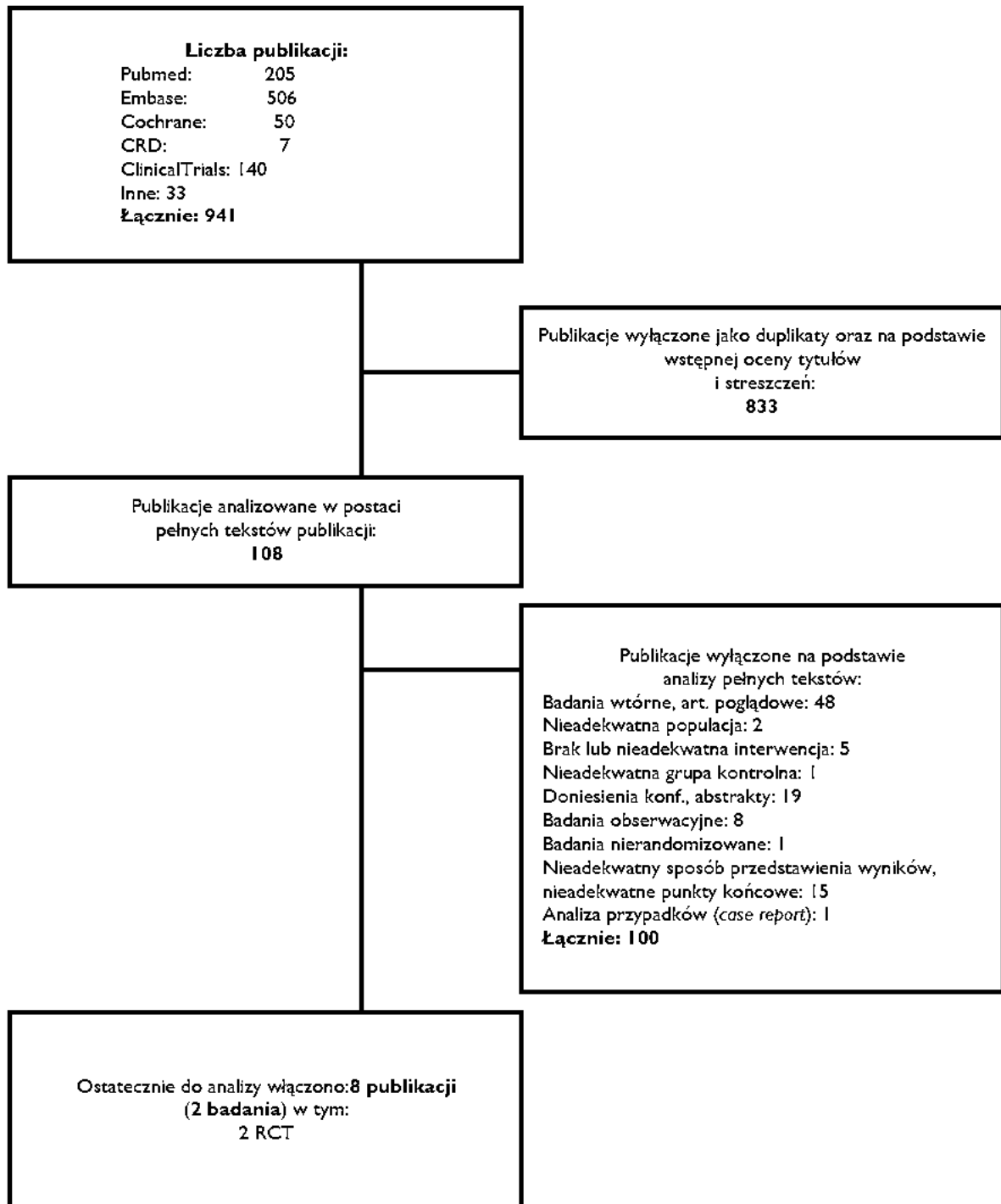
Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	Rifn beta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
7.	Natural fibroblast interferon beta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
8.	Rebif	113
9.	Avonex	110
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	587
11.	#10 NOT #9	498
12.	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	152
13.	spms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
14.	"chronic progressive multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	289
15.	"multiple sclerosis, chronic progressive":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	289
16.	"secondary progressive multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	288
17.	"multiple sclerosis, secondary progressive":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	288
18.	"progressive relapsing multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	288
19.	"multiple sclerosis, progressive relapsing":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	288
20.	"remittent progressive multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
21.	"multiple sclerosis, remittent progressive":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
22.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	527
23.	#11 AND #22	55

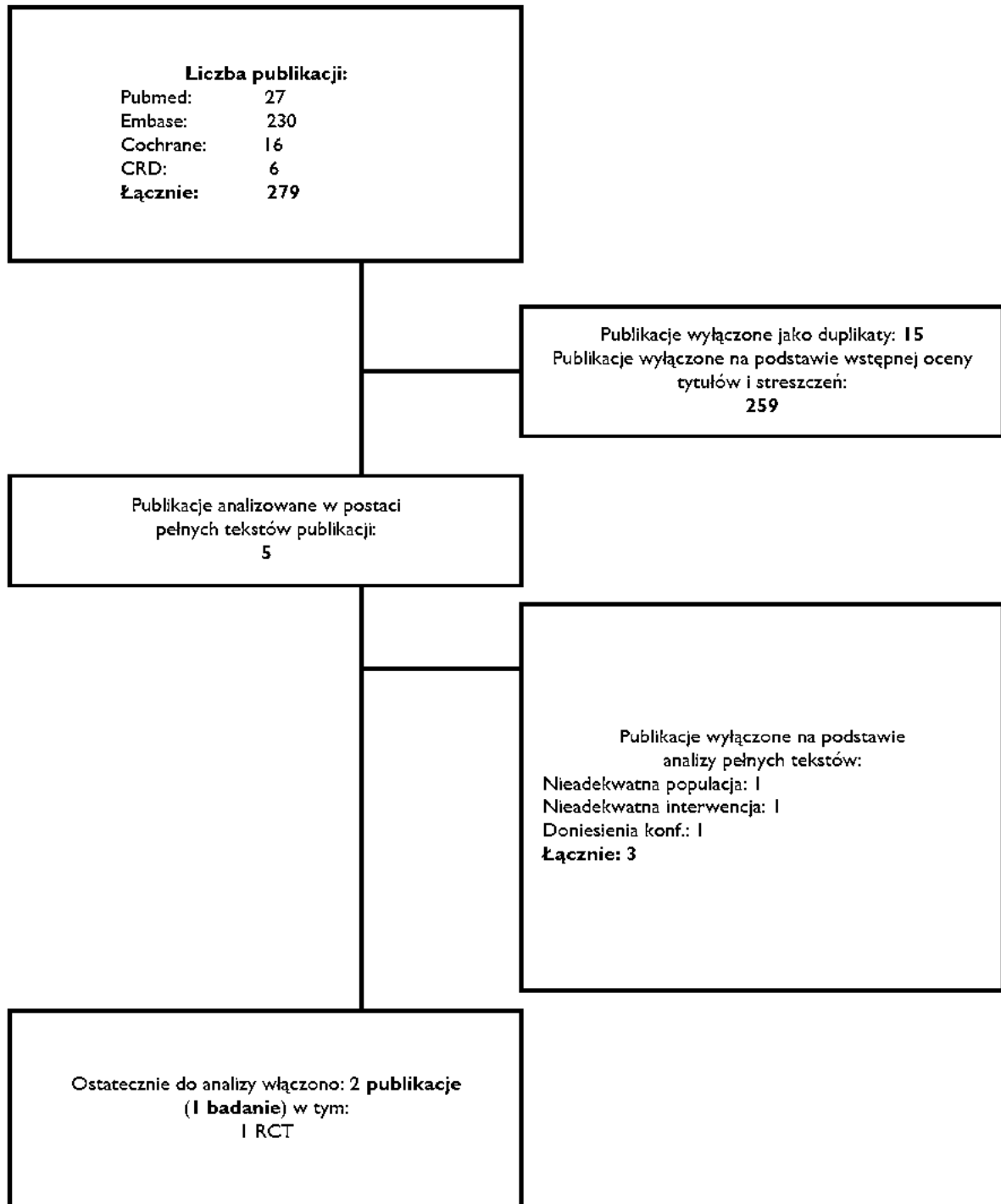
Data ostatniego wyszukiwania: 26.02.2015r.

12.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 17. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interferonu beta-1b (QUOROM):

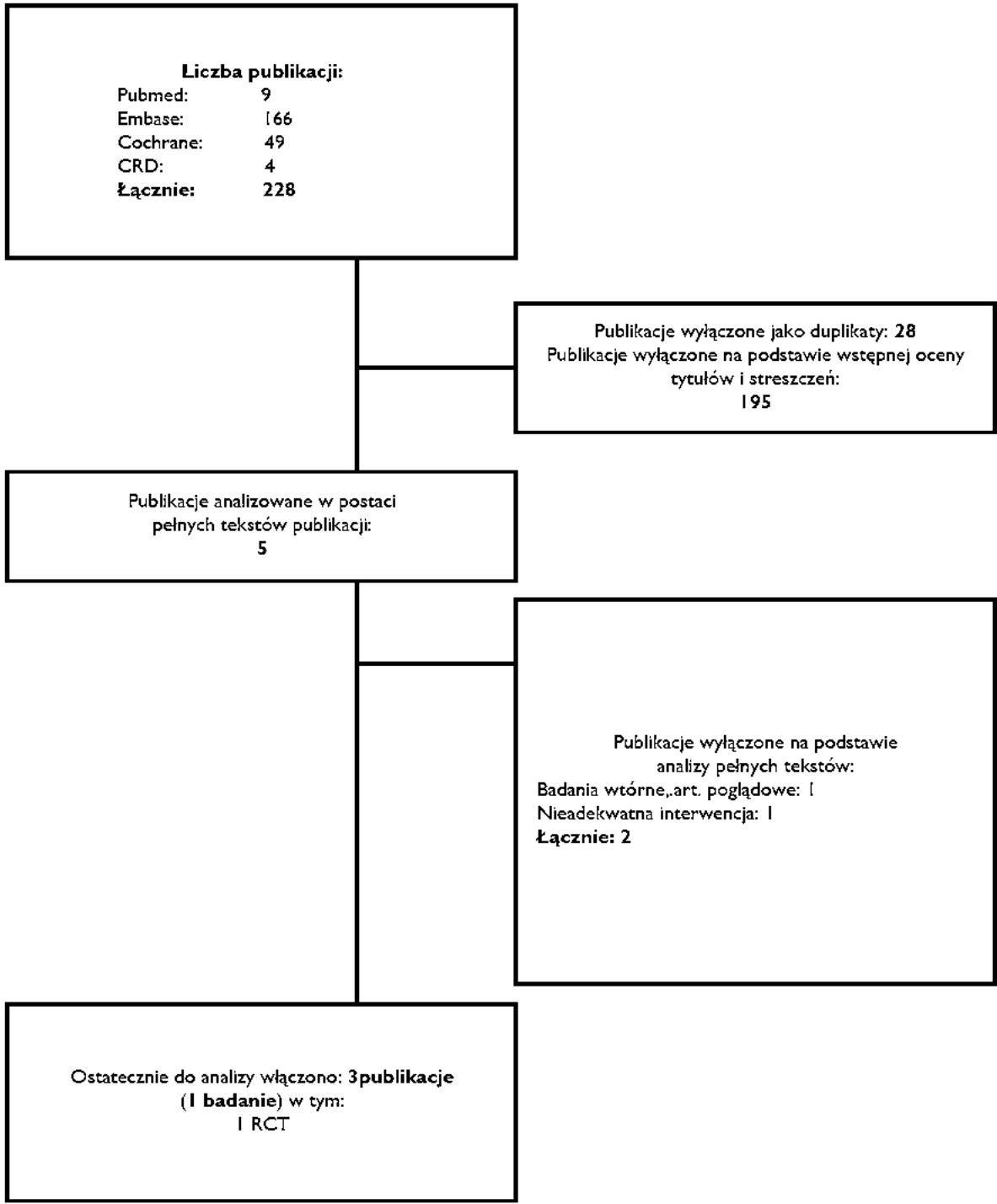


Wykres 18. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla mitoksantronu (QUOROM):



Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Wykres 19. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interferonu beta-1a (QUOROM):



12.3. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Poniżej zestawiono oceny poszczególnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Tabela 81. Ocena wiarygodności badania EU-SPMS 1998

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

Tabela 82. Ocena wiarygodności badania NA-SPMS 2004

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Poniżej zestawiono ocenę wiarygodności badań uwzględnionych w załączniku dla opcji „dodatkowych”

Tabela 83. Ocena wiarygodności badania MIMS 2002

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

Tabela 84. Ocena wiarygodności badania SPECTRIMS 2001

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

12.4. Analizaporównawcza efektywności klinicznej mitoksantronu z placebo w populacji pacjentów z SPMS

12.4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno pierwotne badanie z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące mitoksantron (MTX) z placebo (PL): *MIMS 2002*, u pacjentów ze stwierdzonym pogarszającym się RRMS lub SPMS. Pomimo faktu, że populacja brana pod uwagę w *MIMS 2002* nie do końca była zgodna z populacją analizowaną w niniejszej analizie głównej (AK) (populacja w badaniu *MIMS 2002* była poszerzona o pacjentów z pogarszającą się postacią RRMS), autorzy postanowili w ramach uzupełnienia uwzględnić jedyne dla tej opcji "dodatkowe" badanie.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Hartung z 2002 roku* [22]), odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące wyników w publikacji *Krapf 2005* [23]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji *Hartung 2002*, a dane z dodatkowej publikacji – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w wyjściowym artykule. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowej publikacji *Hartung 2002* [22], chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

Badanie *MIMS 2002* jest wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem próby. Zastosowano automatyczną (przy pomocy systemu komputerowego) blokową procedurę randomizacji bez stratyfikacji.

W badaniu *MIMS 2002* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania MTX podawanego co 3 miesiące w postaci powolnych infuzji w dawce 12 mg/m² z PL w populacji dorosłych pacjentów z pogarszającą się postacią nawracająco-zwalniająca lub wtórnie-postępująca stwardnienia rozsianego. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności MTX vs PL w 24-miesięcznym okresie obserwacji oraz bezpieczeństwa MTX vs PL w 36-miesięcznym okresie obserwacji. Trzecim ramieniem terapeutycznym w badaniu *MIMS 2002* była grupa otrzymująca MTX w dawce 5 mg/m², nie będąca przedmiotem niniejszej analizy.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *MIMS 2002*.

Tabela 85. Charakterystyka badania włączonego do analizy: *MIMS 2002*

Badanie	<i>MIMS 2002 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad	5/5 ^A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 17
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT).
randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1:1 do trzech grup interwencyjnych: PL, MTX 5 mg/m ² , MTX 12 mg/m ² (główna grupa eksperymentalna). Zastosowano randomizację blokową z automatycznym (przy pomocy systemu komputerowego) przypisaniem numeru randomizacyjnego każdemu z pacjentów. Randomizacja była przeprowadzona bez stratyfikacji.
zaślepienie	Zastosowano procedury podwójnego zaślepienia (ang. <i>double-blind</i>). Roztwór placebo mieszano z błękitem metylenowym, aby osiągnąć kolor odpowiadający aktywnemu leczeniu. Leczenie innymi substancjami immunomodulującymi lub cytotoksycznymi było zakazane podczas badania.
hipoteza badawcza	Można podejrzewać, iż badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości MTX nad PL w ocenie skuteczności [#] .
Oceniane punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności:</u> Ocena 5 parametrów po 24 miesiącach leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Progresja niesprawności w skali EDSS; • wskaźnik sprawności chodu (<i>ambulation index - AI</i>);

Badanie	MIMS 2002 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> • liczba ciężkich rzutów choroby leczonych glikokortykosteroidami, • czas do wystąpienia pierwszego lezonego rzutu; • stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (<i>standardised neurological status</i> - SNS) • zmiany w obrazie MRI. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pogłębienie się niesprawności o ≥ 1 punkt w EDSS; 2) utrzymywanie się pogorszenia wyniku EDSS o ≥ 1 pkt po 3 i po 6 miesiącach; 3) czas do wystąpienia pierwszego rzutu; 4) roczny wskaźnik rzutów ARR; 5) odsetek chorych bez rzutów; 6) hospitalizacja (z innego powodu niż w celu podania leku); 7) korzystanie z wózka inwalidzkiego; 8) jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Stanford. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie badania/leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby); • zgony; • ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious AEs</i>); • zdarzenia niepożądane (AEs); • parametry laboratoryjne i życiowe
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji. Randomizacji poddano 194 pacjentów: 65 pacjentów przydzielono do grupy PL, 66 pacjentów do grupy MTX5 mg/m² oraz 63 pacjentów do grupy MTX 12 mg/m². Leczenie otrzymało 188 pacjentów: 64 pacjentów z grupy PL, 64 pacjentów z grupy MTX 5 mg/m² oraz 60 pacjentów z grupy MTX 12 mg/m². 6 pacjentów nie przyjęło żadnej dawki leku i zostało wyłączonych z analizy.</p> <p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 21 pacjentów z grupy PL, 11 pacjentów z grupy MTX 5 mg/m² i 18 pacjentów z grupy MTX 12 mg/m². Natomiast utrata pacjentów z leczenia wyniosła odpowiednio: 17 pacjentów z grupy PL, 10 pacjentów z grupy MTX 5 mg/m² i 12 pacjentów z grupy MTX 12 mg/m².</p>
<p>Analiza ITT</p>	<p>Nie zachowana, analizowano wyniki dla pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Wyeth-Lederle</p>
<p>Publikacje do badania/Inne źródła danych</p>	<p>Hartung 2002[22],Krapf 2005 [23]</p>

RCT – próba kliniczna z randomizacją;

[^]Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność;

^{*} Interwencja stosowana w nieadekwatnej dawce, nie będąca przedmiotem niniejszej analizy

#Brak informacji wprost odnośnie zastosowanej hipotezy badawczej

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT w skali Jadad, badanie *MIMS 2002* jest wysoce wiarygodnym źródłem danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania). Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach.

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (nie zachowano reguły ITT (*intention-to-treat*)). W ocenie obrazu MRI autorzy badania *MIMS 2002* wyróżnili subpopulację, która obejmowała 110 pacjentów poddanych badaniu MRI: 36 z grupy PL, 40 pacjentów z grupy MTX 5 mg/m² oraz 34 pacjentów z grupy MTX 12 mg/m².

Badanie *MIMS 2002* zaplanowano na okres 24 miesięcy leczenia, z następującym 12-miesięcznym wolnym od leczenia okresem obserwacji (*follow-up*), czyli łącznie 36 miesięcy.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

W badaniu MIMS 2002 zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*) względem pacjenta i oceniających lekarzy, badaczy i sponsorów, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (do roztworu placebo dodawano białek metylenowy, aby osiągnąć kolor odpowiadający aktywnemu leczeniu). W eksperymencie podano informacje na temat utraty pacjentów z badania oraz leczenia. Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach MTX vs PL.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w badaniu MIMS 2002.

Tabela 86. Przepływ pacjentów w badaniu MIMS 2002

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	MIMS 2002 (II A)	
	MTX 12 mg/m ² n (%)	PL n (%)
Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i>)	63 (100*)	65 (100*)
Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i>): AS-analiza skuteczności leczenia; AB-analiza bezpieczeństwa	AS: 60 (95*); AB: 62 (98*)	AS: 64 (98*); AB: 64 (98*)
Pacjenci, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia (ang. <i>completed treatment and follow-up</i>)	42 (67*)	43 (66*)
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu przed jego ukończeniem (ang. <i>dropped out</i>)	21 (33*)	22 (34*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

12.4.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 87. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania MIMS 2002

Badanie	MIMS 2002 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek pacjentów: od 18 - 55 r.ż.; • Pacjenci ze stwierdzonym stopniowym pogarszaniem się stanu sprawności między rzutami choroby (postać postępująca rzutowo-remisyjna (RRMS)) lub stopniowym narastaniem inwalidztwa z rzutami lub bez (postać wtórnie postępująca (SPMS)); • Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3 – 6; • Stwierdzony w wywiadzie wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu 18 miesięcy przed włączeniem do badania;
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> • rzut choroby lub kortykoterapia w ciągu 8 tygodni przed kwalifikacją do badania; • w przeszłości leczenie mitoksantronem, interferonem, octanem glatirameru, lekami cytotoksycznymi lub napromienianiem całego ciała; • frakcja wyrzutowa lewej komory serca <50%; • liczba leukocytów we krwi obwodowej <4000/mm³, neutrofilów <2000/mm³, płytek krwi <100 000/mm³.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania MIMS 2002 zostały precyzyjnie określone. W MIMS 2002 194 pacjentów spełniających ww. kryteria włączenia losowo przydzielono do trzech ramion terapeutycznych: 65 pacjentów w grupie PL, 63 w grupie MTX 12 mg/m² oraz 66 w grupie MTX 5 mg/m² (nie będącej przedmiotem niniejszej analizy).

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania MIMS 2002

Cecha populacji/parametr	MIMS 2002 (II A)	
	MTX 12 mg/m ²	PL
Liczebność, N	60	64
Wiek, średnia w latach (SD)	39,94 (6,85)	40,02 (7,88)
Płeć żeńska (K), n (%)	28* (47%)	31* (48%)
Liczba osób z RRMS, n (%)	28 (47%)	29 (45%)
Liczba osób z SPMS, n (%)	32 (53%)	35 (55%)
Czas trwania choroby, średnia w latach (SD)	9,63 (6,94)	10,27 (6,86)
Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS, średnia (SD)	4,45 (1,05)	4,69 (0,97)
Pogorszenie w skali EDSS w ciągu 18 miesięcy przed badaniem, średnia (SD)	1,5 (0,77)	1,58 (0,85)
Liczba rzutów w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem, średnia (SD)	1,27 (1,12)	1,31 (1,14)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania MIMS 2002 można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanej grupie PL oraz MTX 12 mg/m² były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na fakt, iż populacja uwzględniona w badaniu zawierała obok pacjentów z SPMS, zarówno z rzutami, jak i bez rzutów, również pacjentów z pogarszającym się RRMS. Populacja docelowa ujęta w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD 10 G 35)” dotyczy wąskiej grupy pacjentów, z czynną postacią SPMS potwierdzoną rzutami. Według powyższego populacja docelowa objęta wnioskiem refundacyjnym dotycząca pacjentów z wtórnie postępującą postacią MS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami, zawiera się w populacji określonej w badaniu MIMS 2002. Należy zauważyć, iż około 50% pacjentów w każdej z grup miało postać SPMS z rzutami lub bez (nieco ponad 30 pts), a jeśli chodzi o populację docelową, będzie to prawdopodobnie bardzo mała liczba pacjentów.

1.2.4.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (MTX vs PL) zastosowanej w badaniu MIMS 2002.

Tabela 89. Charakterystyka interwencji w badaniu MIMS 2002

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
MIMS SG 2002 (II A)	MTX	12 mg/m ²	Dożylnie (powolne infuzje)	2 lata (podawane co 3 miesiące)
	PL	15 ml placebo (wymieszane z 3 mg błękitu metylenowego)		

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Rozpoczęcie leczenia: pacjenci rozpoczęli leczenie od przyjmowania normalnej dawki MTX, tj. 12 mg/m², z wyjątkiem osób, u których sytuacja wymagała rozpoczęcia leczenia od dawki mniejszej ze względu na wystąpienie powikłań hematologicznych lub zakażeń związanych z leukopenią. Leczenie z zastosowaniem początkowej mniejszej dawki zastosowano u 27 (45%) pacjentów z grupy MTX 12 mg/m². Placebo było podawane w podobny sposób i było podobne w wyglądzie oraz objętości.

Średnia skumulowana dawka leku po 24 miesiącach leczenia dla grupy MTX 12 mg/m² wynosiła 82,6 mg/m² (SD = 23,1).

Interwencję podawano w powolnych wlewach dożylnych.

W razie wystąpienia silnych rzutów choroby, pacjentów leczono przez 5 dni metyloprednizolonem w dawce 500 mg/dziennie podawanym dożylnie.

12.4.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu *MIMS 2002* autorzy jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniali pięć parametrów klinicznych po upływie 24 miesięcy leczenia. Były to: niesprawność w skali EDSS, wskaźnik sprawności chodu (*ambulation index - AI*), liczba ciężkich rzutów choroby leczonych glikokortykosteroidami, czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu oraz stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS). Dodatkowo jako drugorzędowe punkty końcowe skuteczności oceniano pogłębienie się niepełnosprawności (≥ 1 pkt w skali EDSS), utrzymywanie się pogorszenia oceny w skali EDSS o ≥ 1 pkt po 3 i 6 miesiącach terapii, czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby, liczbę rzutów w ciągu roku, odsetek pacjentów bez rzutów, hospitalizację pacjentów wynikającą z innych powodów niż w celu podania leku, liczbę pacjentów z progresją choroby prowadzącą do konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego, jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza Stanford.

A więc w analizowanym badaniu *MIMS 2002* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

Progresja niepełnosprawności:

- Progresja niepełnosprawności;
- potwierdzona progresja niepełnosprawności;
- progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego;
- punkty w skali EDSS.

Aktywność rzutowa:

- ARR - roczny wskaźnik rzutów;
- niewystąpienie rzutu (w badaniu jako odsetek chorych bez rzutów);
- czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu.

Zmiany w obrazie MRI:

- nowe zmiany w obrazie MRI;
- zwiększenie zmian w obrazie MRI.

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa mitoksantronu wybrano jedynie te punkty końcowe, które były zbliżone z punktami końcowymi ocenianymi w analizie głównej dla porównania interferonu beta-1b z placebo.

Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 90. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; MTX vs PL (MIMS 2002)

Punkt końcowy	MIMS 2002 (II A)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Progresja niepełnosprawności		
<i>Progresja niepełnosprawności</i>	Pogorszenie oceny w skali EDSS o ≥ 1 pkt	OR (95% CI)
<i>Potwierdzona progresja niepełnosprawności</i>	Liczba i odsetek pacjentów z potwierdzoną (po 3 m-cach) progresją niepełnosprawności	OR (95% CI)
<i>Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego</i>	Liczba i odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥ 7 pkt w skali EDSS	OR (95% CI)
<i>Punkty w skali EDSS</i>	Zmiany w ilości punktów EDSS pomiędzy wartością mierzoną po 24 miesiącach terapii a wartością wyjściową (skala EDSS zawiera 20 stopni oceny progresji od 0 (prawidłowa) do 10 pkt (śmierć wskutek MS), z progresją co 1 pkt lub co 0,5 pkt)	MD (95% CI)
Aktywność rzutowa		
<i>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</i>	<i>Dla 1 roku leczenia</i>	Podano tylko przybliżoną wartość p
	<i>Dla 2 roku leczenia</i>	MD (95% CI)
	<i>Łącznie dla obu lat terapii</i>	MD (95% CI)
<i>Czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu</i>	Czas, który upłynął do momentu pojawienia się pierwszego rzutu choroby wymagającego leczenia	Mann-Whitney difference (95% CI)
<i>Brak rzutów</i>	Liczba i odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły rzuty w ciągu 24 miesięcy	OR (95% CI)
Zmiany w obrazie MRI		
<i>Nowe zmiany w obrazie MRI</i>	Średnia zmiana względem baseline dla okresu obserwacji 12 i 24 miesiące	MD (95% CI)
<i>Zmiany w obrazie MRI</i>	Liczba i odsetek osób, u których wysąpiły zmiany wzmocnione gadolinem w obrazie MRI w ciągu 24 miesięcy	OR (95% CI)

12.4.4.1. Progresja niepełnosprawności

W badaniu MIMS 2002 progresja niepełnosprawności definiowana była jako wzrost w skali EDSS o co najmniej 1 punkt względem wartości wyjściowej. Jeżeli chodzi o punkty końcowe rozważane w tym rozdziale analizy, poza progresją niepełnosprawności, zaliczono tutaj: liczbę i odsetek osób z potwierdzoną po 3 i 6 miesiącach progresją niepełnosprawności, liczbę i odsetek pacjentów, które uzyskały ≥ 7 pkt w skali EDSS, co jest związane z koniecznością korzystania z wózka inwalidzkiego oraz zmiany w ilości punktów EDSS pomiędzy wartością mierzoną po 24 miesiącach terapii a wartością wyjściową.

12.4.4.1.1. Progresja niepełnosprawności (EDSS ≥ 1 pkt)

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego.

Tabela 91. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Progresja niepełnosprawności ≥ 1 pkt							
MIMS 2002 (II A)	MTX 12 mg/m ²	60	5 (8)	0,27 (0,09; 0,80)	0,33 (0,13; 0,85)	6 (4; 26)	#średnia
	PL	64	16 (25)				

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

#Nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów, u których nastąpiła progresja niepełnosprawności, w grupach MTX vs PL wyniosły odpowiednio 8% vs 25% i były wyższe w grupie PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,27 (95% CI: 0,09; 0,80) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść MTX. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie MTX stanowi 27% tej szansy w grupie PL, z kolei ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności w grupie MTX stanowi 33% ryzyka w grupie kontrolnej. Obliczona wartość NNT [6 (95% CI: 4; 26)] wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględna.

12.4.4.1.2. Potwierdzona progresja niepełnosprawności

Autorzy badań zaprezentowali liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano potwierdzoną po 3 miesiącach od stwierdzenia progresję niepełnosprawności.

Szczegółowe dane wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 92. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Potwierdzona progresja niepełnosprawności							
MIMS 2002 (II A)	MTX 12 mg/m ²	60	5 (8)	0,32 (0,11; 0,97)	0,38 (0,15; 0,99)	8 (4; 82)	#średnia
	PL	64	14 (22)				

#Nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów, u których nastąpiła potwierdzona progresja niepełnosprawności, w grupach MTX vs PL wyniosły odpowiednio 8% vs 22% i były wyższe w grupie PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,32 (95% CI: 0,11; 0,97) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść MTX. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie MTX stanowi 32% tej szansy w grupie PL. A ryzyko wystąpienia tego punktu w grupie MTX stanowi 38% ryzyka w grupie PL. Obliczona wartość NNT wskazuje na brak istotności klinicznej oszacowanej różnicy ze względu na duży przedział wyniku: 8 (95% CI: 4; 82).

12.4.4.1.3. Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego.

Tabela 93. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego							
MIMS 2002 (II A)	MTX 12 mg/m ²	60	3 (5)	0,43 (0,11; 1,74)	-	-	#średnia
	PL	64	7 (11)				

#Nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów, u których nastąpiła progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego, w grupach MTX vs PL wyniosły odpowiednio 5% vs 11% i były wyższe w grupie PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,43 (95% CI: 0,11; 1,74) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

12.4.4.1.4. Punkty w skali EDSS

Poniżej w tabeli zebrano dane wraz z obliczoną różnicą średnich zmian dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 94. Zmiany w liczbie punktów EDSS pomiędzy wartością mierzoną po 24 miesiącach terapii a wartością wyjściową; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana* (SD) [pkt]	MD (95% CI)	p	GRADE
Zmiany w ilości punktów EDSS						
MIMS 2002 (II A)	MTX	60	-0,13 (0,90)	-0,36 (-0,70; -0,02)	0,0194 [^]	#średnia
	PL	64	0,23 (1,01)			

*Zmiana względem wartości wyjściowej

#Nie zachowana analiza ITT

Obliczona różnica średnich zmian ilości punktów EDSS względem wartości wyjściowych dla porównania MTX vs PL wynosi: 0,36 (95% CI: 0,70; 0,02), a zatem jest istotna statystycznie, na korzyść omawianej interwencji – MTX.

12.4.4.2. Aktywność rzutowa

12.4.4.2.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczoną średnią i wartością p dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 95. Roczny wskaźnik rzutów (obliczony dla dwóch lat terapii łącznie); MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	Roczny wskaźnik rzutów	MD (95% CI) [pkt]	p	GRADE
Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w pierwszym roku leczenia						
MIMS 2002 (II A)	MTX	60	0,42	-*	<0,0001 [^]	^^#niska
	PL	64	1,15			
Roczny wskaźnik rzutów (ARR) w drugim roku leczenia						
MIMS 2002 (II A)	MTX	60	0,27	-0,58 (-0,87; -0,29)	0,0001 [^]	#średnia
	PL	64	0,85			
Roczny wskaźnik rzutów (ARR) ogółem						
MIMS 2002 (II A)	MTX	60	0,35	-0,67 (-1,07; -0,27)	0,001 [^]	#średnia
	PL	64	1,02			

*Nie możliwe było policzenie wartości MD (95% CI) ze względu na zbyt małą liczbę danych;

#Nie zachowana analiza ITT

[^]dane zaczerpnięte z badania

^{^^}Azbyt mała liczba danych

Obliczona średnia różnica rocznych wskaźników rzutów dla MTX i PL analizowana zarówno w pierwszym roku leczenia, jak i w drugim oraz liczona dla obydwu lat terapii, jest istotna statystycznie na korzyść MTX i wyniosła odpowiednio: p<0,0001, p=0,0001, p=0,001 dla pierwszego, drugiego i dla obu lat terapii łącznie.

12.4.4.2.2. Czas do wystąpienia pierwszego lezonego rzutu

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z wynikami testu Manna-Whitneya dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 96. Czas do wystąpienia pierwszego lezonego rzutu MS; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	Czas w miesiącach; mediana	Mann-Whitney difference (95% CI)	p	GRADE
Czas do wystąpienia pierwszego lezonego rzutu						

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Interwencja	N	Czas w miesiącach; mediana	Mann-Whitney difference (95% CI)	P	GRADE
MIMS 2002 (II A)	MTX	60	20,4 [‡]	0,44 (0,20; 0,69) [^]	0,0004 [^]	#średnia
	PL	64	6,7 [*]			

#Nie zachowana analiza ITT

[^]dane zaczerpnięte z badania;

[‡]dane dla 25 percentyla (gdz mediana czasu w grupie MTX nie została osiągnięta w okresie 24 miesięcy)

Obliczona przez autorów badania metodą Mann-Whitney'a średnia różnica czasu do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu dla MTX i PL jest istotna statystycznie na korzyść MTX: 0,44 (0,20; 0,69).

12.4.4.2.3. Niewystąpienie rzutu

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego.

Tabela 97. Liczba i odsetek pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutów choroby przez 24 miesiące; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Brak rzutów							
MIMS 2002 (II A)	MTX 12 mg/m ²	60	34 (57)	2,33 (1,13; 4,80)	1,58 (1,06; 2,34)	5 (3; 29)	#średnia
	PL	64	23 (36)				

#Nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutów choroby przez 24 miesiące leczenia, były większe w przypadku zastosowania omawianej interwencji i wyniosły w grupie MTX 57%, z kolei w grupie PL 36%. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 2,33 (95% CI: 1,13; 4,80) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść MTX. Szansa wystąpienia omawianego pozytywnego punktu końcowego w grupie MTX jest 2,33 razy wyższa od tej szansy w grupie PL. Z kolei obliczone RR wskazuje na ponad półtora razy (1,58) wyższe ryzyko wystąpienia omawianego pozytywnego punktu w grupie MTX w porównaniu z grupą kontrolną. Obliczona wartość NNT [5 (95% CI: 3; 29)] wskazuje na umiarkowaną korzyść bezwzględną ze względu na duży przedział wyniku.

12.4.4.3. Zmiany w obrazie MRI

12.4.4.3.1. Nowe zmiany w obrazie MRI

Analizowano również nowe zmiany w obrazie T2 zależnym przypadające na skan. Dane przedstawiono w postaci średnich zmian względem wartości wyjściowych dla okresu 12 miesięcznego i 24 miesięcznego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 98. Średnia zmiana dla nowych zmian w obrazie na skan względem wartości wyjściowych; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana [^]	MD (95% CI)	p	GRADE
Okres obserwacji 12 miesięcy						
MIMS 2002 (II A)	MTX	34	0,24	-0,93 (-1,93; 0,07)	0,069	#średnia
	PL	36	1,17			
Okres obserwacji 24 miesiące						
MIMS 2002 (II A)	MTX	34	0,29	-1,65 (-3,11; -0,19)	0,027	#średnia
	PL	36	1,94			

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

#Nie zachowana analiza ITT ;
^względem wartości wyjściowych

Obliczona różnica średnich zmian względem wartości wyjściowych dla 24 miesięcznego okresu obserwacji wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji MTX ($p=0,027$): MD = -1,65 (95% CI: -3,11; -0,19).

12.4.4.3.2. Aktywne zmiany w obrazie MRI

W załączniku do publikacji autorzy przedstawiają wyniki dla liczb aktywnych zmian obserwowanych po 12 i 24 miesiącach. Wyniki dla 24 miesięcy przedstawiono w postaci średnich wraz z odchyleniem standardowym i obliczono różnice średnich końcowych (przedstawione poniżej).

Tabela 99. Średnia liczba aktywnych zmian w obrazie na skan w okresie 24 miesięcy; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p	GRADE
Okres obserwacji 24 miesiące						
MIMS 2002 (II A)	MTX	34	0,71 (1,51)	-1,63 (-2,91; -0,35)	0,0128	#średnia
	PL	36	2,34 (3,61)			

#Nie zachowana analiza ITT ;

Na podstawie powyższych danych stwierdza się iż różnica średnich końcowych wynosi -1,63 (95% CI: -2,91; -0,35) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji MTX ($p=0,0128$).

12.4.4.3.3. Zmiany w obrazie MRI

Zmiany w obrazie MRI analizowano dla subpopulacji 110 pacjentów (36 pacjentów w grupie PL, 34 pacjentów w grupie MTX 12 mg/m² i 40 pacjentów w grupie MTX 5 mg/m² (nieadekwatna interwencja) dla okresu wyjściowego i 12 miesięcy. Po 2 latach liczba obserwowanych była mniejsza.

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia ocenianego punktu końcowego w okresie obserwacji równym 2 lata.

Tabela 100. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zmiany wzmacniane gadolinem w obrazie MRI oraz ilorazy szans wystąpienia tych zmian w obrazie MRI; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Zmiany w obrazie MRI							
MIMS 2002 (II A)	MTX 12 mg/m ²	31	1 (3,2)	0,18 (0,02; 1,64)	-	-	Średnia#
	PL	32	5 (15,6)				

*Obliczone na podstawie dostępnych danych
#nie zachowana ITT

Odsetki pacjentów, u których zaobserwowano zmiany w obrazie MRI wzmacniane gadolinem, wyniosły 3,2% w grupie MTX i 15,6% w grupie PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 0,18 (95% CI: 0,02; 1,64) i nie wykazał znamienności statystycznej.

12.4.5. Bezpieczeństwo

W badaniu MIMS 2002 analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- przerwanie badania/leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);
- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious AEs);
- zdarzenia niepożądane (AEs);
- parametry laboratoryjne i życiowe.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji niezgodnej z regułą ITT (*intention-to-treat*), ponieważ uwzględniono populację pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Według podręcznika *Cochrane Handbook* możliwość spełnienia wszystkich kryteriów ITT pozostaje kwestią sporną, a jako minimum zaleca się, aby do przeglądu systematycznego ekstrahować co najmniej wyniki dla wszystkich dostępnych przypadków (ang. *available case analysis*). W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że w przypadku oceny bezpieczeństwa, analiza ITT nie jest właściwym, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym, a jest nim populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał.

Okres obserwacji zdarzeń niepożądanych wyniósł 2 lata podczas stosowania terapii oraz rok po jej zakończeniu.

12.4.5.1. Przerwanie badania/leczenia

We włączonym badaniu *MIMS 2002* autorzy przedstawili dane odnoszące się do przerywania badania/leczenia przez pacjentów uczestniczących w eksperymencie ogółem, oraz przerywania badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) i przerywania badania z powodu braku skuteczności leczenia/progresji choroby. Dane te odnoszą się do wszystkich pacjentów, którzy przegrali badanie/leczenie w okresie obserwacji równym 3 lata.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 101. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerywania badania/leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności/progresji choroby; MTX vs PL (*MIMS 2002*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Przerwanie badania/leczenia ogółem							
<i>MIMS 2002</i>	MTX	62	14 (23 [§])	0,81 (0,36; 1,82)	-	-	#wysoka
	PL	64	17 (27 [§])				
Przerwanie badania/leczenia z powodu AEs*							
<i>MIMS 2002</i>	MTX	62	5 (8 [§])	2,72 (0,51; 14,57)	-	-	#wysoka
	PL	64	2 (3 [§])				
Przerwanie badania/leczenia z powodu braku skuteczności							
<i>MIMS 2002</i>	MTX	62	4 (7 [§])	0,48 (0,14; 1,69)	-	-	#wysoka
	PL	64	8 (13 [§])				

[§]Obliczono na podstawie dostępnych danych;
#Nie zachowana analiza ITT

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość przerywania leczenia ogółem oraz z powodu braku skuteczności terapii była niższa w grupie ocenianej interwencji względem PL. Obliczone ilorazy szans dla ww. punktów końcowych (tj. przerywania leczenia ogółem, przerywania leczenia z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności) nie wykazują znamienności statystycznej.

12.4.5.2. Zgony

U żadnego z pacjentów włączonych do badania *MIMS 2002* nie nastąpił zgon w 3 letnim okresie obserwacji.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

12.4.5.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku

U żadnego z pacjentów włączonych do badania MIMS 2002 nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku podczas 3-letniego okresu obserwacji.

12.4.5.4. Zdarzenia niepożądane ogółem

W analizowanym badaniu oceniano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które były związane z leczeniem i występowały u $\geq 5\%$ całej populacji pacjentów podczas okresu trwania badania (2 lata) i okresu obserwacji (1 rok). Dane zostały przedstawione jako liczba i odsetek osób, u których obserwowano dane zdarzenie niepożądane w okresie obserwacji równym 3 lata. Na potrzeby niniejszej analizy zdarzenia niepożądane podzielono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

12.4.5.4.1. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń ogólnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 102. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zaburzeń ogólnych; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Katar							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	5 (8)	0,54 (0,17; 1,70)	-	-	#wysoka
	PL	64	9 (14)				
Bóle głowy							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	4 (6)	1,40 (0,30; 6,54)	-	-	#wysoka
	PL	64	3 (5)				
Bóle pleców							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	5 (8)	1,78 (0,41; 7,81)	-	-	#wysoka
	PL	64	3 (5)				
Zapalenie jamy ustnej							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	12 (19)	2,83 (0,93; 8,59)	-	-	#wysoka
	PL	64	5 (8)				
Infekcje wirusowe							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	4 (6)	1,03 (0,25; 4,33)			#wysoka
	PL	64	4 (6)				

#Nie zachowana analiza ITT

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń ogólnych takich jak: katar, bóle głowy, bóle pleców, zapalenie jamy ustnej czy infekcje wirusowe była porównywalna w obu grupach. Obliczone ilorazy szans dla ww. punktów końcowych nie wykazały znamienności statystycznej.

12.4.5.4.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń krwi i układu chłonnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 103. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Leukopenia							

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Interwencja ^a	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	12 (19)	31,93 (1,85; 552,37)	25,80 (1,56; 426,58)	6 (4; 11)	#wysoka [^]
	PL	64	0 (0)				
Granulocytopenia							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	4 (6)	4,34 (0,47; 40,01)	-	-	#wysoka
	PL	64	1 (2)				
Anemia							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	4 (6)	4,34 (0,47; 40,01)	-	-	#wysoka
	PL	64	1 (2)				

#Nie zachowana analiza ITT;

[^]bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła leukopenia, wyniosły 19% w grupie MTX i 0% w grupie PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 31,93 (95% CI: 1,85; 552,37) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść MTX. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie MTX jest prawie 32 razy większa od tej szansy w grupie PL, a analiza NHH wykazała istotność kliniczną w przypadku ocenianego punktu końcowego. W przypadku granulocytopenii oraz anemii, odsetki pacjentów w grupie MTX były nieznacznie większe od odsetek w grupie PL, a ilorazy szans obliczane dla omawianych punktów końcowych okazały się nieistotne statystycznie.

12.4.5.4.3. Zaburzenia serca

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń serca przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 104. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń serca; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja ^a	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Niemiarowość							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	11 (18)	2,55 (0,83; 7,81)	-	-	#wysoka
	PL	64	5 (8)				

#Nie zachowana analiza ITT

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła niemiarowość, wyniosły odpowiednio: 18% i 8% w grupie MTX i PL, jednak obliczony dla niemiarowości iloraz szans okazał się nieistotny statystycznie.

12.4.5.4.4. Zaburzenia żołądka i jelit

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń żołądka i jelit przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 105. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja ^a	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Zaparcia							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	6 (10)	1,61 (0,43; 6,00)	-	-	#wysoka
	PL	64	4 (6)				
Nudności							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	47 (76)	12,29 (5,30; 28,53)	3,73 (2,25; 6,19)	2 (2; 3)	#wysoka [^]
	PL	64	13 (20)				
Biegunka							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	10 (16)	1,57 (0,56; 4,41)	-	-	#wysoka

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Zaparcia							
A)	PL	64	7 (11)				

#Nie zachowana analiza ITT

^silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym

W przypadku zaburzeń żołądka i jelit, nudności wystąpiły u 76% osób w grupie MTX oraz 20% osób z grupy PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 12,29 (95% CI: 5,30; 28,53) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść MTX. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie MTX jest ponad 12 razy większa od tej szansy w grupie PL, a biorąc pod uwagę analizę parametru NNH można stwierdzić, że wykazano istotność kliniczną. W przypadku zaparcia oraz biegunki, odsetki pacjentów w grupie MTX były nieznacznie większe od odsetek w grupie PL, a ilorazy szans obliczane dla omawianych punktów końcowych okazały się nieistotne statystycznie.

12.4.5.4.5. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 106. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Zapalenie zatok							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	4 (6)	4,34 (0,47; 40,01)	-	-	#wysoka
	PL	64	1 (2)				
Zapalenie gardła							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	4 (6)	0,67 (0,18; 2,49)	-	-	#wysoka
	PL	64	6 (9)				
Infekcje górnych dróg oddechowych							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	33 (53%)	1,07 (0,53; 2,15)	-	-	#wysoka
	PL	64	33 (52%)				

#Nie zachowana analiza ITT

Żaden z punktów końcowych omawianych w przypadku zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia nie wykazał znamienności statystycznej na korzyść którejkolwiek z dwóch grup. Zdarzenia niepożądane zaliczane do infekcji górnych dróg oddechowych były częste (występowały u ponad 50% pacjentów), jednak nie zauważono znaczących różnic ich występowania pomiędzy grupami.

12.4.5.4.6. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń skóry i tkanki podskórnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 107. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń skóry i tkanki podskórnej; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Lysienie							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	38 (61)	3,48 (1,67; 7,27)	1,96 (1,30; 2,97)	4 (3; 8)	#wysoka
	PL	64	20 (31)				

#Nie zachowana analiza ITT

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Podczas badania zauważono zwiększoną częstość występowania łysienia u osób z grupy MTX w porównaniu z grupą PL, która wynosiła odpowiednio 61% i 31%. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 3,48 (95% CI: 1,67; 7,27) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść MTX. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie MTX jest prawie 3,5 razy większa od tej szansy w grupie PL, a parametr NNH wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

12.4.5.4.7. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń nerek i dróg moczowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 108. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń nerek i dróg moczowych; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Infekcje dróg moczowych							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	20 (32)	3,33 (1,34; 8,30)	2,58 (1,23; 5,42)	6 (3; 18)	#wysoka [^]
	PL	64	8 (13)				
Nieprawidłowości w moczu							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	7 (11)	1,91 (0,53; 6,88)	-	-	#wysoka
	PL	64	4 (6)				

#Nie zachowana analiza ITT ;

[^]silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym

W przypadku zaburzeń nerek i dróg moczowych, infekcje dróg moczowych wystąpiły u 32% osób w grupie MTX oraz 13% osób z grupy PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 3,33 (95% CI: 1,34; 8,30) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść MTX. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie MTX jest więc ponad 3 razy większa od tej szansy w grupie PL, a parametr NNH wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną otrzymanego wyniku. W przypadku wystąpienia nieprawidłowości w moczu, odsetki pacjentów w grupie MTX były nieznacznie większe od odsetek w grupie PL (11% vs 6%), a iloraz szans obliczony dla omawianego punktu końcowego okazał się nieistotny statystycznie.

12.4.5.4.8. Zaburzenia układu rozrodczego

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń układu rozrodczego i piersi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 109. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń układu rozrodczego i piersi; MTX vs PL (MIMS 2002)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Zaburzenia menstruacyjne							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	17 (61 [*])	4,44 (1,47; 13,42)	2,35 (1,21; 4,58)	3 (2; 9)	#wysoka [^]
	PL	64	8 (26 [*])				
Brak menstruacji							
MIMS 2002 (II A)	MTX	62	5 (18 ^{^^})	14,74 (0,78; 280,02)	-	-	#wysoka
	PL	64	0 (0 [*])				

#Nie zachowana analiza ITT

^{*}Podczas obliczeń pod uwagę brano tylko liczbę kobiet w danej grupie: grupa PL: 31^{**} kobiet, grupa MTX: 28^{**} kobiet

^{**}Obliczone na podstawie danych dotyczących populacji włączonej do badania pochodzących z publikacji Hartung 2002

^{^^}obliczenie własne; w publikacji obliczony odsetek pacjentów nie zgadzał się z resztą danych;

[^]silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym

W przypadku rozważań dotyczących zaburzeń układu rozrodczego, zaburzenia menstruacji zaobserwowano u 61% kobiet w grupie MTX oraz 26% kobiet z grupy PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 4,44 (95% CI: 1,47; 13,42) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść MTX. A więc szansa wystąpienia zaburzeń menstruacyjnych w grupie MTX jest prawie 4,5 razy większa od tej szansy w grupie PL.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

a parametr NNH wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku. W przypadku braku menstruacji, odsetki pacjentek w grupie MTX wyniosły 18%, a w grupie PL 0%. Iloraz szans obliczony dla omawianego punktu końcowego okazał się nieistotny statystycznie.

12.4.5.5. Parametry laboratoryjne i życiowe

Szczegółowe dane odnośnie parametrów laboratoryjnych zaprezentowane w publikacji *MIMS 2002* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 110. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń parametrów laboratoryjnych; MTX vs PL (*MIMS 2002*).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Nieodpowiednia liczba krwinek białych							
<i>MIMS 2002 (II A)</i>	MTX	62	4 (6)	4,34 (0,47; 40,01)	-	-	#wysoka
	PL	64	1 (2)				
Wzrost poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy							
<i>MIMS 2002 (II A)</i>	MTX	62	9 (15)	5,26 (1,09; 25,44)	4,65 (1,04; 20,65)	9 (5; 61)	#wysoka [^]
	PL	64	2 (3)				
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej							
<i>MIMS 2002 (II A)</i>	MTX	62	5 (8)	1,04 (0,28; 3,77)	-	-	#wysoka
	PL	64	5 (8)				
Nieprawidłowy elektrokardiogram							
<i>MIMS 2002 (II A)</i>	MTX	62	7 (11)	3,95 (0,79; 19,80)	-	-	#wysoka
	PL	64	2 (3)				

#Nie zachowana analiza ITT ;

[^]silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym

Biorąc pod uwagę sprawdzane podczas badania parametry laboratoryjne i życiowe, nie wykazano znaczących różnic oraz istotności statystycznych pomiędzy grupą MTX a PL w przypadku zaburzeń liczby krwinek białych, poziomu aminotransferazy asparaginianowej czy nieprawidłowości w elektrokardiografie. W przypadku pomiaru poziomu gamma-glutamylotranspeptydazy zaobserwowano większy wzrost poziomu tego enzymu w grupie MTX w porównaniu z grupą PL (15% vs 3%). Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 5,26 (95% CI: 1,09; 25,44) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść MTX. Szansa wystąpienia wzrostu enzymu w grupie MTX jest ponad 5 razy większa od tej szansy w grupie PL, ale parametr NNH wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

Analiza bezpieczeństwa badania *MIMS 2002* wskazuje, że znacząco częściej występującymi w grupie pacjentów poddanych leczeniu mitoksantronem w porównaniu z grupą PL zdarzeniami niepożądanymi są: nudności, łysienie, infekcje dróg moczowych, zaburzenia miesiączkowania, leukopenia oraz brak menstruacji (w tym przypadku nie wykazano istotnej statystycznie wartości ilorazu szans).

12.5. Analiza porównawcza efektywności klinicznej interferonu beta-1a z placebo w populacji pacjentów z SPMS

12.5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno pierwotne badanie z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące INFB-1a (Rebif) z PL w szerszej populacji pacjentów z SPMS: SPECTRIMS 2001 [24].

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja SPECTRIMS 2001 [24]), odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące wyników (w publikacjach Li 2001 [25], Patten 2002 [26]). W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji SPECTRIMS 2001, a dane z dodatkowej publikacji – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w wyjściowym artykule. A zatem, uwzględnione dane kliniczne należy traktować jako pochodzące z pełnotekstowej publikacji SPECTRIMS 2001, chyba że w analizie zaznaczono inaczej.

Badanie SPECTRIMS 2001 jest wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem próby.

We włączonym badaniu SPECTRIMS 2001 bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania interferonu beta-1a podawanego w postaci iniekcji podskórnych trzy razy w tygodniu (44 µg INFB-1a) z placebo podawanym w tej samej postaci, w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS). Trzecim ramieniem terapeutycznym w badaniu SPECTRIMS 2001 była grupa otrzymująca INFB-1a w dawce 22 µg, nie będąca przedmiotem niniejszej analizy, ze względu na fakt, że według ChPL produktu leczniczego Rebif® zalecaną dawką leku jest 44 µg, natomiast zmniejszoną dawkę leku stosuje się tylko w sytuacjach, w których lekarz stwierdzi brak tolerancji wyższych dawek u pacjenta. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa INFB-1a vs PL w 3-letnim okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania SPECTRIMS 2001.

Tabela 111. Charakterystyka badania włączonego do analizy: SPECTRIMS 2001

Badanie	SPECTRIMS 2001 (II A)
Ocena w skali Jadad	5/5 ^A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 22
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT).
randomizacja	Randomizacja centralna przeprowadzona w schemacie blokowym (bloki po 6 pts) ze ściśle ograniczonym dostępem do kodu, zgodnie z protokołem badania (rozmiar bloków nie był znany dla sponsorów badania)
zaślepienie	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>) względem pacjenta i oceniających lekarzy*
hipoteza badawcza	Można podejrzewać, iż badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości INFB-1a nad PL w ocenie skuteczności [#] .
Oceniane punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (wzrostu o ≥ 1 punkt w skali EDSS (0,5 pkt jeżeli wyjściowa ocena wynosiła $\geq 5,5$ pkt), który utrzymywał się co najmniej 3 miesiące). <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe dotyczące rzutów choroby (roczny wskaźnik rzutów (ARR), czas do wystąpienia pierwszego rzutu, rzuty umiarkowane do ciężkich); Punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI (powierzchnia zmian; odsetek osób, u których pojawiły się nowe zmiany w obrazie MRI; nowe zmiany w obrazie MRI; odsetek nowych zmian w obrazie MRI);

Badanie	SPECTRIMS 2001 (II A)
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Przerwania badania ogółem; • Przerwania leczenia (ogółem, z powodu progresji choroby, z powodu zdarzeń niepożądanych); • Zdarzenia niepożądane; • Parametry laboratoryjne i życiowe. <hr/> <p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo. Randomizacji poddano 618 pacjentów: 205 pacjentów do grupy PL, 209 pacjentów do grupy INFB-1a (22 mcg) oraz 204 pacjentów do grupy INFB-1a (44 mcg). Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 19 pacjentów (9%) z grupy PL, 14 pacjentów z grupy INFB-1a (22 mcg) (7%) i 14 pacjentów z grupy INFB-1a (7%). Leczenie przerwało 112 pacjentów, z czego 65 ukończyło 3-letni okres obserwacji. Zarejestrowane przyczyny przerwania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane: 38 pacjentów (PL: 5 pacjentów; INFB-1a (22 mcg): 15 pacjentów; INFB-1a (44 mcg): 18 pacjentów); • Progresja choroby: 20 pacjentów (PL: 9 pacjentów; INFB-1a (22 mcg): 7 pacjentów; INFB-1a (44 mcg): 4 pacjentów); • Zgony: 4 pacjentów (PL: 1 pacjent; INFB-1a (22 mcg): 1 pacjent; INFB-1a (44 mcg): 2 pacjentów; drugi pacjent z grupy PL zmarł podczas okresu obserwacji); • Naruszenie protokołu: 4 pacjentów (INFB-1a (22 mcg): 1 pacjent; INFB-1a (44 mcg): 3 pacjentów) • Decyzja pacjenta: 44 pacjentów (PL: 17 pacjentów; INFB-1a (22 mcg): 12 pacjentów; INFB-1a (44 mcg): 15 pacjentów • zdarzenia niepożądane/odchylenia parametrów laboratoryjnych: 5 (1,4%) vs 4 (1,1%), • progresja choroby: 5 (1,4%) vs 10 (2,8%); • zgon: 3 (0,8%) vs 1 (0,3%); • utrata z okresu obserwacji: 8 (2,2%) vs 4 (1,1%); • inne: 5 (1,4%) vs 12 (3,4%). <p>Dodatkowo, 13 pts w grupie PL, 23 w grupie INFB-1a (22 mcg) i 29 pts w grupie INFB-1a (44 mcg) przerwało wcześniej leczenie, ale ukończyło okres obserwacji.</p>
	<p>Analiza ITT</p>
<p>Źródła finansowania</p>	<p>Serono International SA, Genewa</p>
<p>Publikacje do badania/Inne źródła danych</p>	<p>SPECTRIMS Study Group 2001 [24], Li 2001 [25], Patten 2002 [26]</p>

RCT – próba kliniczna z randomizacją;

[^]Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność;

[§]Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (przypisani lekarze prowadzący byli odpowiedzialni jedynie za ogólną opiekę medyczną, ocenę bezpieczeństwa i odnotowywanie działań niepożądanych, z kolei inni lekarze przeprowadzali badania neurologiczne i śledzili zaostżenia choroby; pacjenci byli poinstruowani, aby ostanąć miejsca podania leku i rozmawiać z lekarzami prowadzącymi badania neurologiczne tylko w celu przeprowadzenia testów neurologicznych; dane kliniczne i neurologiczne były zbierane w osobnych bazach; na koniec badania pacjenci oraz lekarze wypełniali kwestionariusz w celu zbadania sukcesu zaślepienia;

#Brak informacji wprost odnośnie zastosowanej hipotezy badawczej

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT w skali Jadad, badanie SPECTRIMS 2001 jest wysoce wiarygodnym źródłem danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (5 punktów na 5 możliwych – dobrze opisane i prawidłowo przeprowadzone randomizacja i zaślepienie, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania).

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji (zachowano regułę ITT (intention-to-treat)).

Badanie SPECTRIMS 2001 zaplanowano na okres 36 miesięcy leczenia, z następującym 3 miesięcznym wolnym od leczenia okresem obserwacji (follow-up), czyli łącznie 39 miesięcy.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

W badaniu SPECTRIMS 2001 zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. *double-blind*) względem pacjenta i oceniających lekarzy, badaczy i sponsorów, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji. Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo. Przepisani lekarze prowadzący byli odpowiedzialni jedynie za ogólną opiekę medyczną, ocenę bezpieczeństwa i odnotowywanie zdarzeń niepożądanych, z kolei inni lekarze przeprowadzali standardowe testy neurologiczne. Lekarze przeprowadzający testy neurologiczne nie otrzymywali żadnych informacji od lekarzy prowadzących, które mogłyby wpłynąć na zaburzenie zaślepienia oraz mogli rozmawiać z pacjentem jedynie w celu przeprowadzenia testów neurologicznych (podczas testów wszystkie potencjalne miejsca iniekcji były zasłonięte). Na końcu badania pacjenci, lekarze prowadzący oraz lekarze przeprowadzający testy neurologiczne wypełniali odpowiedni kwestionariusz w celu zbadania sukcesu zaślepienia.

W eksperymencie podano informacje na temat utraty pacjentów z badania oraz leczenia. Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach IFNB-1a vs PL.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów w badaniu SPECTRIMS 2001.

Tabela 112. Przepływ pacjentów w badaniu SPECTRIMS 2001

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	SPECTRIMS 2001 (II A)	
	IFNB-1a (44 µg) n (%)	PL n (%)
Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i>)	204 (100*)	205 (100*)
Pacjenci włączeni do analizy statystycznej wyników (ang. <i>analyzed</i>) - ITT	204 (100*)	205 (100*)
Pacjenci, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia (ang. <i>completed treatment and follow-up</i>)	161 (79*)	173 (84*)
Pacjenci, którzy przegrali wcześniej leczenie, ale ukończyli badanie (ang. <i>withdrew from treatment, complete follow-up</i>)	29 (14*)	13 (6*)
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu przed jego ukończeniem (ang. <i>dropped out</i>)	14 (7*)	19 (9*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

12.5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania SPECTRIMS 2001.

Tabela 113. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania SPECTRIMS 2001

Badanie	SPECTRIMS 2001 (II A)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z klinicznie potwierdzoną diagnozą SPMS (definiowaną jako postępujący przez co najmniej 6 miesięcy okres pogorszenia niepełnosprawności niezależny od rzutów, poprzedzony postacią RRMS, z jednoczesnym wzrostem o ≥ 1 pkt w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat (0,5 pkt w przypadku wyjściowej wartości EDSS 6-6,5 pkt); Wiek pacjentów: od 18 - 55 r.ż.; Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3,0 – 6,5 włącznie oraz z oceną funkcjonalności piramidальной co najmniej 2.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> Leki immunosupresyjne lub immunomodulujące stosowane w ciągu ostatnich 3 do 12 miesięcy w zależności od leku; Wcześniejsze leczenie interferonem; Wcześniejsze napromienianie szpiku całego ciała

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	SPECTRIMS 2001 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie kortykosteroidów lub rzuty choroby w ciągu poprzednich 8 tygodni • Inne poważne choroby • Ciąża lub laktacja*

*kobiety w wieku rozrodczym były zobowiązane do stosowania efektywnej antykoncepcji

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania SPECTRIMS 2001 zostały precyzyjnie określone. W badaniu randomizacją objęto 618 pacjentów (205 do grupy PL, 204 do grupy IFNB-1a (44 mcg) oraz 209 pts do grupy IFNB-1a (22 mcg) – nie będącej przedmiotem niniejszej analizy), spełniających powyższe kryteria. Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania SPECTRIMS 2001

Cecha populacji/parametr	SPECTRIMS 2001 (II A)	
	IFNB-1a 44 µg	PL
Liczebność, N	204	205
Wiek, średnia w latach (SD)	42,6 (7,3)	42,7 (6,8)
Płeć żeńska (K), n (%)	137* (67)	123* (60)
Osoby, u których nie wystąpiły rzuty w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania, n (%)	106* (52)	107* (52)
Rzuty, które wystąpiły w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania, średnia (dla n= 616)	0,9 (1,3)	0,9 (1,2)
Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS, średnia (SD)	5,3 (1,1)	5,4 (1,1)
Zmiana w liczbie punktów w ciągu dwóch lat przed włączeniem do badania, średnia (n=616)	1,5 (0,8)	1,7 (1,0)
Czas trwania MS, średnia w latach (SD)	12,9 (6,9)	13,7 (7,2)
Czas trwania postaci SPMS, średnia w latach (SD)	3,7 (2,7)	4,1 (3,2)
Ocena w skali Scripps (ang. Scripps Neurologic Rating Scale, SNRS), średnia (n= 617)	63,9 (11,3)	63,4 (12,2)
Wskaźnik chodu (ang. ambulation index, AI), średnia (SD)	3,5 (1,4)	3,6 (1,4)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania SPECTRIMS 2001 można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanej grupie PL oraz IFNB-1a były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na fakt, iż populacja uwzględniona w badaniu zawierała pacjentów z SPMS, zarówno z rzutami, jak i bez rzutów. Populacja docelowa ujęta w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD 10 G 35)” dotyczy wąskiej grupy pacjentów, z czynną postacią choroby potwierdzoną rzutami. Według powyższego populacja docelowa objęta wnioskiem refundacyjnym dotycząca pacjentów z wtórnie postępującą postacią MS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami, zawiera się w populacji określonej w badaniu SPECTRIMS 2001.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

12.5.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji (IFNB-1a vs PL) zastosowanej w badaniu SPECTRIMS 2001.

Tabela 115. Charakterystyka interwencji w badaniu SPECTRIMS 2001

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	22 µg ^a lub 44 µg	Podskórnice	3 lata (podawane 3 razy w tygodniu)
	PL	Podawane w takiej samej objętości jak lek		

^adawka nie będąca przedmiotem niniejszej analizy

Dodatkowe leczenie: W razie wystąpienia silnych rzutów choroby, pacjentów leczono przez 3 dni metyloprednizolonem w dawce 1,0 g/d. W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem IFNB-1a takich jak: gorączka czy objawy grypopodobne, rekomendowano stosowanie paracetamolu.

12.5.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu SPECTRIMS 2001 autorzy jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniali czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (wzrostu o ≥ 1 punkt w skali EDSS (0,5 pkt jeżeli wyjściowa ocena wynosiła $\geq 5,5$ pkt), który utrzymywał się co najmniej 3 miesiące). Dodatkowo jako drugorzędowe punkty końcowe skuteczności oceniano: punkty końcowe dotyczące rzutów choroby (roczny wskaźnik rzutów (ARR), czas do wystąpienia pierwszego rzutu, rzuty umiarkowane do ciężkich); punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI (powierzchnia zmian; odsetek osób, u których pojawiły się nowe zmiany w obrazie MRI; nowe zmiany w obrazie MRI; odsetek nowych zmian w obrazie MRI).

A więc w analizowanym badaniu SPECTRIMS 2001 skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

Progresja niepełnosprawności:

- czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności;

Aktywność rzutowa:

- ARR - roczny wskaźnik rzutów;
- Czas do wystąpienia pierwszego rzutu;
- Rzuty umiarkowane do ciężkich;

Zmiany w obrazie MRI:

- zmiany powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1a przeprowadzono jedynie dla zbieżnych punktów końcowych, które były oceniane w analizie głównej porównania IFNB-1b vs PL w okresie obserwacji 3 lata.

Definicje ocenianych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 116. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej ; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001)

Punkt końcowy	SPECTRIMS 2001 (II A)	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Progresja niepełnosprawności		

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

SPECTRIMS 2001 (II A)		
Punkt końcowy	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności	Czas do wystąpienia pogorszenia oceny w skali EDSS o ≥ 1 pkt (0,5 pkt jeżeli wyjściowa ocena wynosiła $\geq 5,5$ pkt), potwierdzonego po 3 miesiącach	HR (95% CI)
Aktywność rzutowa		
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	Średnia liczba rzutów na osobę rocznie	MD (95% CI)
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	Mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu	HR (95% CI)
Rzuty umiarkowane do ciężkich	Średnia liczba średnich i silnych rzutów na osobę/rocznie	MD (95% CI)
Zmiany w obrazie MRI		
zmiany w obrazie MRI	Liczba i odsetki pacjentów u których odnotowano zmiany w obrazie MRI	OR (95% CI)
Zmiana powierzchni zmian w obrazie T2 zależnym MRI	Mediana bezwzględnej zmiany całkowitej powierzchni zmian w obrazie MRI w stosunku do wartości wyjściowej	Mediana
	Mediana procentowej zmiany całkowitej powierzchni zmian w obrazie MRI w stosunku do wartości wyjściowej (Q1, Q3)	Mediana

12.5.4.1. Progresja niepełnosprawności

W badaniu SPECTRIMS 2001 progresja niepełnosprawności definiowana była jako wzrost w skali EDSS o co najmniej 1 punkt względem wartości wyjściowej (0,5 pkt, jeżeli ocena wyjściowa wynosiła $\geq 5,5$ pkt), potwierdzony po 3 miesiącach. Jeżeli chodzi o punkt końcowy rozważany w tym rozdziale analizy, zaliczono tutaj: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności.

12.5.4.1.1. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym przez autorów badania hazardem względnym wystąpienia ocenianego punktu końcowego.

Tabela 117. Hazard względnyczasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001)

Badanie	Interwencja	N	HR (95% CI)	p	GRADE
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności ≥ 1 pkt: ITT					
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	204	0,83 (0,65; 1,07)	0,146	#wysoka
	PL	205			
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności ≥ 1 pkt: SPMS z rzutami					
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	98 ^{*^}	0,76 (0,53; 1,10)	0,142	^średnia
	PL	98 ^{*^}			

zachowana analiza ITT

^{*}nie zachowana analiza ITT, wynik dla subpopulacji

^{*}obliczone na podstawie dostępnych danych [^]dotyczy pacjentów, u których występowały rzuty choroby w ciągu dwóch lat przed włączeniem do badania

Różnica czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności pomiędzy dwoma grupami nie była znacząca ($p=0,146$). Zaobserwowano przemijający efekt IFNB-1a, trwający w przybliżeniu rok. W subpopulacji pacjentów z rzutami w ciągu dwóch lat przed włączeniem do badania, również nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami w przypadku analizowanego punktu końcowego ($p=0,142$). Warto wspomnieć, że pacjenci w ww. subpopulacji byli młodszy, wykazywali krótszy okres czasu trwania choroby oraz nieco szybciej pogarszający

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

się stan zdrowia.

12.5.4.2. Aktywność rzutowa

12.5.4.2.1. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Poniżej w tabeli zebrano wyniki dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 118. Roczny wskaźnik rzutów na osobę; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (95% CI)	MD (95% CI)	p	GRADE
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)						
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	204	0,50 (0,45-0,56)	-0,21 (-0,30; -0,12)	<0,0001	#wysoka
	PL	205	0,71 (0,65-0,78)			

zachowana analiza ITT

Obliczona różnica średnich końcowych dla analizowanego punktu końcowego wynosi -0,21 (95% CI: -0,30; -0,12) jest istotna statystycznie (p<0,0001) na korzyść interferonu beta-1a.

12.5.4.2.2. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu

Poniżej w tabeli zebrano wyniki wraz z obliczonym przez autorów badania RR/HR i wartością p dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 119. Czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu MS; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001)

Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu ^{^^} (95% CI)	HR (95% CI)	p	GRADE
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu						
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	204	494 (303-685)	0,77 (0,61; 0,98)	0,034	#wysoka
	PL	205	281 (167-395)			

zachowana analiza ITT

[^]dane zaczerpnięte z badania

^{^^}oznaczony metodą Kaplana-Meiera

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że hazard względny wykazuje znamienność statystyczną na korzyść IFNB-1a: HR = 0,77 (95% CI: 0,61; 0,98), a więc zastosowanie analizowanej interwencji wydłuża znacząco okres do pojawienia się pierwszego rzutu choroby.

12.5.4.2.3. Ciężkie lub umiarkowane rzuty

Poniżej w tabeli zebrano wyniki dla ocenianego punktu końcowego.

Tabela 120. Ciężkie lub umiarkowane rzuty na osobę/rocznie, średnia; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (95% CI)	MD (95% CI)	p	GRADE
Ciężkie lub umiarkowane rzuty na osobę/rocznie						
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	204	0,27 (0,23-0,31)	-0,12 (-0,18; -0,06)	0,0002	#wysoka
	PL	205	0,39 (0,34-0,44)			

zachowana analiza ITT

Obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi -0,12 (95% CI: -0,18; -0,06) i jest istotna statystycznie (p=0,0002) na korzyść IFNB-1a.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Obliczony przez autorów badania wskaźnik RR wynosi dla wystąpienia ciężkich i umiarkowanych rzutów 0,68 (95% CI: 0,52; 0,87) i wskazuje na silny związek pomiędzy zastosowaniem IFNB-1a a średnią umiarkowanych i ciężkich rzutów przypadających na osobę rocznie.

12.5.4.3. Zmiany w obrazie MRI

W ramach analizy zmian w obrazie MRI pod uwagę brano następujące punkty końcowe: zmiany powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI, bezwzględne zmiany powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI oraz procentowe zmiany powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI. Dane dotyczące ww. punktów końcowych zaczerpnięto z publikacji Li 2001 [25].

12.5.4.3.1. Zmiana powierzchni w obrazach T2 zależnych MRI

Poniżej w tabeli zebrano wynikiidła ocenianych punktów końcowych związanych ze zmianą powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI.

Tabela 121. Zmiana powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI; IFNB-1a vs PL (Li 2001)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT	GRADE
Zmiana powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI							
MIMS 2002 (II A)	IFNB-1a	204	175 (86)	1,16 (0,67; 1,99)	-	-	#wysoka
	PL	205	172 (84)				

#analiza zgodna z ITT;

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 122. Bezwzględna zmiana powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI; IFNB-1a vs PL (Li 2001)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Mediana bezwzględnej zmiany powierzchni zmian w obrazie MRI w stosunku do wartości wyjściowej (Q1, Q3)	p	GRADE
Bezwzględna zmiana powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI [mm²]						
MIMS 2002 (II A)	IFNB-1a	204	175 (86)	-32 (-232; 307)	<0,001	#wysoka
	PL	205	172 (84)	263 (-40; 1039)		

#analiza zgodna z ITT;

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 123. Procentowa zmiana powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI; IFNB-1a vs PL (Li 2001)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	Mediana procentowej zmiany powierzchni zmian w obrazie MRI w stosunku do wartości wyjściowej (Q1, Q3)	p	GRADE
Procentowa zmiana powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI [%]						
MIMS 2002 (II A)	IFNB-1a	204	175 (86)	-1,3 (-11,9; 11,7)	<0,001	#wysoka
	PL	205	172 (84)	10 (-1,4; 23,8)		

#analiza zgodna z ITT

Z powyższych danych wynika, że stosowanie interwencji nie miało wpływu na liczbę osób, u których wystąpiła zmiana powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI, o czym świadczy brak znamienności statystycznej obliczonej wartości OR: 1,16 (95% CI: 0,67; 1,99); z drugiej strony w przypadku dwóch pozostałych punktów końcowych różnica pomiędzy grupą IFNB-1a a PL jest istotna statystycznie (p<0,001) i wskazuje na korzyść interferonu w przypadku bezwzględnej oraz procentowej zmiany powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI.

12.5.5. Bezpieczeństwo

W badaniu SPECTRIMS 2001 analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- zgony;

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

- przerwanie badania ogółem;
- przerwanie leczenia ogółem;
- przerwanie leczenia z powodu progresji choroby;
- Przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- parametry laboratoryjne i życiowe.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji zgodnej z regułą ITT (*intention-to-treat*), ponieważ uwzględniono populację wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Okres obserwacji zdarzeń niepożądanych wyniósł 39 miesięcy, czyli tyle, ile trwało badanie.

12.5.5.1. Zgony

Autorzy badania *SPECTRIMS 2001* przedstawiają informacje dotyczące zgonów, które wystąpiły podczas trwania badania.

Łącznie podczas badania odnotowano 5 przypadków zgonów (2 pts w grupie PL, 2 pts w grupie IFNB-1a 44 µg oraz 1 pt w grupie IFNB-1a 22 µg). Dodatkowo autorzy donoszą, iż 3 pts (1 pt w grupie PL, 1 pt w grupie IFNB-1a 44 µg oraz 1 w grupie IFNB-1a 22 µg) popełniło samobójstwo, 1 pt (z grupy PL) miał krwotok podpańczynówkowy oraz 1 pt (z grupy IFNB-1a 44 µg) miał krwotok śródmózgowy.

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 124. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zgonu; IFNB-1a vs PL (*SPECTRIMS 2001*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Zgony							
<i>SPECTRIMS 2001</i>	IFNB-1a	204	2 (<1*)	1,00 (0,14; 7,19)	-	-	#wysoka
	PL	205	2 (<1*)				

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;
#Zachowana analiza ITT

Częstość zgonów nie różniła się w przypadku obu badanych grup, a obliczony parametr OR okazał się nieistotny statystycznie 1,00 (95% CI: 0,14; 7,19), co wskazuje na brak związku pomiędzy analizowaną interwencją a śmiercią pacjentów.

12.5.5.1. Przerwanie badania ogółem

Poniżej przedstawiono dane dotyczące przerwania przez pacjentów badania ogółem.

Tabela 125. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania ogółem; IFNB-1a vs PL (*SPECTRIMS 2001*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Przerwanie badania ogółem							
<i>SPECTRIMS 2001</i>	IFNB-1a	204	14 (7*)	0,72 (0,35; 1,48)	-	-	#wysoka
	PL	205	19 (9*)				

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;
#Zachowana analiza ITT

Częstość przerwania badania ogółem wynosiła 7% w grupie IFNB-1a oraz 9% w grupie PL, a obliczony parametr OR okazał się nieistotny statystycznie 0,72 (95% CI: 0,35; 1,48), co wskazuje na brak związku pomiędzy analizowaną interwencją a przerwaniem badania przez pacjentów.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

12.5.5.2. Przerwanie leczenia ogółem

Poniżej przedstawiono dane dotyczące przerwania przez pacjentów leczenia ogółem.

Tabela 126. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Przerwanie leczenia ogółem							
SPECTRIMS 2001	IFNB-1a	204	43 (21 [*])	1,44 (0,87; 2,39)	-	-	#wysoka
	PL	205	32 (16 [*])				

^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych;

#Zachowana analiza ITT

Częstość przerwania leczenia ogółem wynosiła 21% w grupie IFNB-1a oraz 16% w grupie PL, a obliczony parametr OR okazał się nieistotny statystycznie 1,44 (95% CI: 0,87; 2,39), co wskazuje na brak związku pomiędzy analizowaną interwencją a przerwaniem leczenia przez pacjentów.

12.5.5.3. Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby

Poniżej przedstawiono dane dotyczące przerwania przez pacjentów badania ogółem.

Tabela 127. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu progresji choroby; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby							
SPECTRIMS 2001	IFNB-1a	204	4 (2 [*])	0,44 (0,13; 1,44)	-	-	#wysoka
	PL	205	9 (4 [*])				

^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych;

#Zachowana analiza ITT

Częstość przerwania badania ogółem wynosiła 2% w grupie IFNB-1a oraz 4% w grupie PL, a obliczony parametr OR okazał się nieistotny statystycznie 0,44 (95% CI: 0,13; 1,44), co wskazuje na brak związku pomiędzy analizowaną interwencją a przerwaniem leczenia z powodu progresji choroby.

12.5.5.4. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Poniżej przedstawiono dane dotyczące przerwania przez pacjentów leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane.

Tabela 128. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych							
SPECTRIMS 2001	IFNB-1a	204	7 (3 [*])	2,28 (0,65; 7,98)	-	-	#wysoka
	PL	205	3 (1 [*])				

^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych;

#Zachowana analiza ITT

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosiła 3% w grupie IFNB-1a oraz 1% w grupie PL, a obliczony parametr OR okazał się nieistotny statystycznie 1,00 (95% CI: 0,14; 7,19), co wskazuje na brak związku pomiędzy analizowaną interwencją a śmiercią pacjentów.

12.5.5.5. Zdarzenia niepożądane ogółem

W analizowanym badaniu oceniano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które były zaobserwowane podczas okresu trwania badania. Dane zostały przedstawione jako liczba i odsetek osób, u których obserwowano dane zdarzenie niepożądane. Na potrzeby niniejszej analizy zdarzenia niepożądane podzielono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

12.5.5.5.1. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 129. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Objawy grypopodobne							
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	204	102 (50)	0,92 (0,62; 1,35)	-	-	#wysoka
	PL	205	107 (52)				
Zmiany w miejscu podania							
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	204	177 (87)	9,44 (5,78; 15,44)	2,12 (1,78; 2,52)	3 (2; 3)	#wysoka [^]
	PL	205	84 (41)				

zachowana analiza ITT

[^]silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych w postaci zaburzeń ogólnych takich jak objawy grypopodobne, była porównywalna w obu grupach, a obliczone OR nie wykazało istotności statystycznej. Z kolei zmiany w miejscu podania leku były znacznie częstsze w przypadku grupy pacjentów leczonej IFNB-1a – szansa wystąpienia zmiany w miejscu podania okazała się prawie 10 razy większa w przypadku grupy IFNB-1a w porównaniu do grupy PL: OR: 9,44 (95% CI: 5,78; 15,44), a parametr NNH wskazał na wysoką istotność kliniczną analizowanego punktu końcowego.

12.5.5.5.2. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń krwi i układu chłonnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 130. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Leukopenia							
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	204	43 (21)	5,21 (2,54; 10,69)	4,32 (2,23; 8,36)	7 (5; 11)	#wysoka [^]
	PL	205	10 (5)				
Limfopenia							
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	204	53 (26)	1,97 (1,20; 3,23)	1,72 (1,15; 2,56)	10 (6; 33)	#wysoka
	PL	205	31 (15)				

#Nie zachowana analiza ITT ;

[^]silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła leukopenia, wyniosły 21% w grupie IFNB-1a i 5% w grupie PL. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 5,21 (95% CI: 2,54; 10,69) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść IFNB-1a. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie IFNB-1a jest ponad 5 razy większa od tej szansy w grupie PL. Również w przypadku limfopenii odsetki pacjentów w grupie IFNB-1a były większe od odsetek w grupie PL (26% vs 15%), a iloraz szans wykazał znamienność statystyczną na korzyść IFNB-1a. Obliczone dla obu punktów końcowych NNH wykazały istotność kliniczną.

12.5.5.5.3. Zaburzenia psychiczne

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń psychicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 131. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń psychicznych; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Depresja							
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	204	71 (35)	1,32 (0,87; 2,01)	-	-	#wysoka
	PL	205	59 (29)				
Próby samobójcze							
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	204	2 (<1)	0,67 (0,12; 3,91)	-	-	#wysoka
	PL	205	3 (1)				

#Nie zachowana analiza ITT

Pomimo większego odsetka osób z depresją w grupie IFNB-1a względem grupy PL (odpowiednio 35% vs 29%), obliczony iloraz szans nie jest istotny statystycznie: 1,32 (95% CI: 0,87; 2,01). W przypadku prób samobójczych, również nie wykazano związku pomiędzy analizowaną interwencją a omawianym punktem końcowym (OR: 0,67 (95% CI: 0,12; 3,91)).

12.5.5.6. Parametry laboratoryjne i życiowe

Szczegółowe dane odnośnie parametrów laboratoryjnych zaprezentowane w publikacji SPECTRIMS 2001 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 132. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń parametrów laboratoryjnych; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej (SGPT)							
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	204	47 (23)	4,08 (2,17; 7,69)	3,37 (1,92; 5,93)	7 (5; 11)	#wysoka^
	PL	205	14 (7)				
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej (SGOT)							
SPECTRIMS 2001 (II A)	IFNB-1a	204	27 (13)	5,06 (2,04; 12,54)	4,52 (1,91; 10,72)	10 (7; 20)	#wysoka^
	PL	205	6 (3)				

#Nie zachowana analiza ITT ;

^silny lub bardzo silny związek między interwencją a punktem końcowym

Biorąc pod uwagę sprawdzane podczas badania parametry laboratoryjne i życiowe, wykazano różnice oraz istotności statystyczne pomiędzy grupą IFNB-1a a PL, zarówno w przypadku wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej (SGPT), jak i aminotransferazy asparaginianowej (SGOT). W przypadku pomiaru poziomu aminotransferazy alaninowej, wzrost poziomu tego enzymu zaobserwowano u 23% pacjentów w grupie IFNB-1a oraz 7% pacjentów w grupie PL. Obliczony OR okazał się istotny statystycznie – na jego podstawie stwierdzono, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie IFNB-1a jest ponad 4

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

razy większa niż w grupie PL. Z kolei w przypadku drugiego omawianego enzymu, szansa wzrostu jego poziomu jest większa ponad 5 razy w grupie IFNB-1a (OR: 5,06 (95% CI: 2,04; 12,54)). NNH obliczone dla obu punktów końcowych wykazały istotność kliniczną.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

12.6. Analiza pośrednia dla porównania IFNB-1b vs opcje „dodatkowe”

12.6.1. Porównanie charakterystyk analizowanych badań - ocena heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań porównujących IFNB-1b, IFNB-1a oraz MTX z placebo

Tabela 133. Ocena heterogeniczności badań porównujących IFNB-1b, IFNB-1a oraz MTX z placebo: EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004; MIMS 2002 oraz SPECTRIMS 2001

Badanie	EU-SPMS ¹ 1998	NA-SPMS 2004	SPECTRIMS 2001 (II A)
Ocena w skali Jadad	5/5 ^A	5/5 ^A	5/5 ^A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 17	Wieloośrodkowe: 32	Wieloośrodkowe: 22
typ badania	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTM)		
randomizacja	Zastosowano randomizację blokową z automatycznym (przy pomocy systemu komputerowego) przypisaniem numeru randomizacyjnego każdemu z pacjentów. Randomizacja była przeprowadzana bez stratyfikacji.	Randomizacja centralna przeprowadzona w schemacie blokowym (bloki po 6 pts) ze ściśle ograniczonym dostępem do kodu, zgodnie z protokołem badania.	Randomizacja centralna przeprowadzona w schemacie blokowym (bloki po 6 pts) ze ściśle ograniczonym dostępem do kodu, zgodnie z protokołem badania (rozmiar bloków nie był znany dla sponsorów badania)
Metodyka	Podwójne zaslepienie (ang. <i>double-blind</i>). Roztwór placebo mieszano z błękitem metylenowym, aby osiągnąć kolor odpowiadający aktywnemu leczeniu. Leczenie innymi substancjami immunomodulującymi lub cytotoksycznymi było zakazane podczas badania.	Podwójne zaslepienie (ang. <i>double-blind</i>) względem pacjenta i oceniających lekarzy; również badacze i sponsorzy badania byli zaslepieni odnośnie wyników przez okres trwania badania	Podwójne zaslepienie (ang. <i>double-blind</i>) względem pacjenta i oceniających lekarzy*
Kryteria włączenia populacji:	<ul style="list-style-type: none"> Wiek pacjentów: od 18 - 55 r.ż. Pacjenci ze stwierdzonym stopniowym pogarszaniem się stanu sprawności między rzutami choroby (postać postępująca rzutowo-remisyjna (RRMS)) lub stopniowym narastaniem inwalidzwa z rzutami lub bez (postać wtórnie postępująca (SPMS)); Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3 - 6; Stwierdzony w wywiadzie wzrost o ≥ 1 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek pacjentów: od 18 - 65 r.ż. Pacjenci z klinicznie laboratoryjnie potwierdzoną diagnozą SPMS trwającą przez co najmniej 2 lata; Historia ≥ 1 rzutu w wyniku którego nastąpiła progresja choroby/pogorszenie utrzymujące się przez co najmniej 6 m-cy. 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek pacjentów: od 18 - 55 r.ż. Pacjenci z klinicznie potwierdzoną diagnozą SPMS (definiowaną jako postępujący przez co najmniej 6 miesięcy okres pogorszenia niepełnosprawności niezależny od rzutów, poprzedzony postacją RRMS, z jednoczesnym wzrostem o ≥ 1 pkt w skali EDSS w ciągu

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	MIMS 2002	EU-SPMS 1998	NA-SPMS 2004	SPECTRIMS 2001 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> • punkt w skali EDSS w ciągu 18 miesięcy przed włączeniem do badania; 	<ul style="list-style-type: none"> • Szwierdzone w wywiadzie ≥ 2 rzuty lub wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem* 	<ul style="list-style-type: none"> • Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3,0 – 6,5 włącznie; Szwierdzone w wywiadzie wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS ($\geq 0,5$ punkta w przypadku pacjentów z wyjściowym EDSS 6,5 pkt) w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania; 	<p>ostatnich dwóch lat (0,5 pkt w przypadku wyjściowej wartości EDSS 6-6,5 pkt);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3,0 – 6,5 włącznie oraz z ocena funkcjonalności piramidalnej co najmniej 2.
	<ul style="list-style-type: none"> • Jakakolwiek inna postać MS (nie SPMS); • Jakakolwiek inna choroba, która mogłaby lepiej niż MS tłumaczyć objawy chorego; • Jakakolwiek inna niepełnosprawność mogąca zaburzać ocenę kliniczną i MRI; • Ciąża lub karmienie piersią; • Wąrniki medyczne, psychiczne lub inne naruszające zdolność pacjenta do wydania pisemnej zgody do przeprowadzenia protokołu badania lub do ukończenia badania; • Nadużycie alkoholu lub narkotyków w ciągu 90 dni poprzedzających okres skryningowy; • Niekontrolowana klinicznie iostoma choroba serca; • Klinicznie istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub szpiku kostnego; • Wczesniejsze leczenie z użyciem leków immunosupresyjnych/immunosupresyjnych odbywające się poza zdefiniowanym terminem Nietolerancja paracetamolu lub niesteroidowego leczenia przeciwzapalnego; • Skłonności samobójcze w 	<ul style="list-style-type: none"> • Jakakolwiek inna postać MS (nie SPMS); • Jakakolwiek inna choroba, która mogłaby lepiej niż MS tłumaczyć objawy chorego; • Jakakolwiek inna niepełnosprawność mogąca zaburzać ocenę kliniczną i MRI; • Ciąża lub karmienie piersią; • Wąrniki medyczne, psychiczne lub inne naruszające zdolność pacjenta do wydania pisemnej zgody do przeprowadzenia protokołu badania lub do ukończenia badania; • Nadużycie alkoholu lub narkotyków w ciągu 90 dni poprzedzających okres skryningowy; • Niekontrolowana klinicznie iostoma choroba serca; • Klinicznie istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub szpiku kostnego; • Wczesniejsze leczenie z użyciem leków immunosupresyjnych/immunosupresyjnych odbywające się poza zdefiniowanym terminem Nietolerancja paracetamolu lub niesteroidowego leczenia przeciwzapalnego; • Skłonności samobójcze w 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia systemowa z użyciem kortykosteroidów lub hormonu adrenokortykotropowego w okresie 60 dni przed wizytą skryningową; • Wczesniejsze leczenie z użyciem interferonu beta, przeciwciał, monoklonalnego, kładrybiny lub całkowitego naswietlania węzłów chłonnych; • Zastosowanie leczenia cytostycznego lub immunosupresyjnego, octanu gładrameru lub innego badanego leku w okresie 6 miesięcy przed wizytą skryningową; 	<ul style="list-style-type: none"> • Lek immunosupresyjny lub immunomodulujące stosowane w ciągu ostatnich 3 do 12 miesięcy w zależności od leku; • Wczesniejsze leczenie interferonem; • Wczesniejsze napromienianie szpiku całego ciała • Stosowanie kortykosteroidów lub rzuty choroby w ciągu poprzednich 8 tygodni • Inne poważne choroby • Ciąża lub laktacja*
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • rzut choroby lub kortykoterapia w ciągu 8 tygodni przed kwalifikacją do badania; • w przeszłości leczenie mitoksantronem, interferonem, octanem gładrameru, lekami cytostycznymi lub napromienianiem całego ciała; • frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 50\%$; • liczba leukocytów we krwi obwodowej $< 4000/\text{mm}^3$, neutrofilów $< 2000/\text{mm}^3$, płytek krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$. 			

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	MIMS 2002	EU-SPMS 1998	NA-SPMS 2004	SPECTRIMS 2001 (II A)
Interwencja (schemat dawkowania)	MTX: 12 mg/m ² ; PL: 15 ml (wymieszane z 3 mg błękitu metylenowego); dożylnie (powolne infuzje) co trzy miesiące	wywiadzie lub myśli samobójcze na podstawie oceny MADRS#	IFNB-1b: 250 µg tj. 8 milionów IU w 1ml przygotowanego roztworu co drugi dzień; 1 ml placebo co drugi dzień; wstrzyknięcia podskórne	IFNB-1a: 44 µg; PL: podawane w takiej samej objętości jak lek; podawane podskórnie 3 razy w tygodniu
Czas trwania leczenia i obserwacji	2 lata leczenia i obserwacji (skuteczność) 3 lata obserwacji (bezpieczeństwo)	Co najmniej 2 lata (do 3 lat); Średnia: 901 dni (INFB-1b) 892 dni (PL)	Do 3 lat; Średnia: 998 dni (INFB-1b), 1003 dni (PL)	3 lata
Oceniane punkty końcowe	<p><u>Pierwszorządowy punkt końcowy skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena 5 parametrów po 24 miesiącach Progresja niesprawności w skali EDSS; wskaźnik sprawności chodu (ambulation index - AI); liczba ciężkich rzutów choroby leczonych glikokortykosteroidami; czas do wystąpienia pierwszego lezonego rzutu; stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (standardised neurological status - SNS) zmiany w obrazie MRI. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1) pogłębienie się niesprawności o ≥ 1 punkt w EDSS; 2) utrzymywanie się pogorszenia wyniku EDSS o ≥ 1 pkt po 3 i po 6 miesiącach; 3) czas do wystąpienia pierwszego rzutu; 4) roczny wskaźnik rzutów ARR; 5) odsetek chorych bez rzutów; 6) hospitalizacja (z innego powodu niż w celu podania leku); 7) korzystanie z wózka inwalidzkiego; 8) jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Stanford. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przerwanie badania/leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji 	<p><u>Pierwszorządowe (skuteczności):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (wzrostu o ≥ 1 punkt w skali EDSS ($\geq 0,5$ pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6 lub 6,5 pkt), która utrzymywała się co najmniej 3 miesiące. <p><u>Drugorzędowe (skuteczności):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inne punkty końcowe dotyczące progresji w skali EDSS (używanie wózka inwalidzkiego, czas do wystąpienia niepełnosprawności wymagającej używania wózka inwalidzkiego, potwierdzone progresja, punkty EDSS); Punkty końcowe dotyczące rzutów choroby (roczny wskaźnik rzutów (ARR); czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ciężkie lub umiarkowane rzuty, niewystąpienie rzutu); Punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI (roczna objętość zmian T2, nowe aktywne zmiany); Jakość życia (SF-36); Hospitalizacje (odsetek hospitalizowanych, liczba hospitalizacji z powodu 	<p><u>Pierwszorządowe (skuteczności):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (wzrostu o ≥ 1 punkt w skali EDSS ($\geq 0,5$ pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6 lub 6,5 pkt), która utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy. <p><u>Drugorzędowe (skuteczności):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inne punkty końcowe dotyczące progresji w skali EDSS (powiększona progresja, punkty EDSS); Punkty końcowe dotyczące rzutów choroby (ARR; czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ciężkie lub umiarkowane rzuty, niewystąpienie rzutu, łagodne rzuty, liczba dni spędzonych na trwaniu rzutu/pacjenta; liczba rzutów/pacjenta); Punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI (roczna powierzchnia zmian T2, nowe aktywne zmiany); Jakość życia (MSQL); Ocena neuropsychologiczna (Roo Brief Repeatable Battery); ESS (Environmental Status 	<p><u>Pierwszorządowe (skuteczności):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (wzrostu o ≥ 1 punkt w skali EDSS (0,5 pkt jeżeli wyjściowa ocena wynosiła $\geq 5,5$ pkt), który utrzymywał się co najmniej 3 miesiące). <p><u>Drugorzędowe (skuteczności):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe dotyczące rzutów choroby (roczny wskaźnik rzutów (ARR), czas do wystąpienia pierwszego rzutu, rzuty umiarkowane do ciężkich); Punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI (powierzchnia zmian; odsetek osób, u których pojawiły się nowe zmiany w obrazie MRI; nowe zmiany w obrazie MRI; odsetek nowych zmian w obrazie MRI); Bezpieczeństwo: Zgony; Przerwanie badania ogółem; Przerwanie leczenia (ogółem; z powodu progresji choroby, z powodu AEs); Zdarzenia niepożądane; Parametry laboratoryjne i życiowe.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	MIMS 2002	EU-SPMS 1998	NA-SPMS 2004	SPECTRIMS 2001 (II A)
	<p>MS(pacjenta):</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroby); • zgonu; • ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious AEs); • zdarzenia niepożądane (AEs); • parametry laboratoryjne i życiowe 	<p>MS(pacjenta):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia sterydowa związana z MS (odsutki pacjentów leczonych); • Odpowiedź na leczenie;&& • <u>Bezpieczeństwo</u>: • Zgonu; • Przerwania leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia); • Przerwania badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu progresji choroby); • Zdarzenia niepożądane; • Ocena stanu psychicznego pacjenta (MADRS); • Parametry laboratoryjne i życiowe 	<p>Scale):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacje (liczba hospitalizacji z powodu MS/pacjenta, odsutki pacjentów na oddziale intensywnej terapii); • Terapia sterydowa związana z MS (odsutki pacjentów leczonych, liczba terapii/pacjenta); • Terapia przeciwdepresyjna <u>Bezpieczeństwo</u>: • Zgonu; • Przerwania leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu progresji choroby); • Przerwania badania (ogółem); • Ciężkie zdarzenia niepożądane; • Zdarzenia niepożądane; • Ocena stanu psychicznego pacjenta (BDI); odsutek nowych pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne); • Parametry laboratoryjne i życiowe 	<p>SPECTRIMS 2001 (II A)</p>
Utrata pacjentów z badania	<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji. Randomizacji poddano 194 pacjentów: 65 pacjentów przydzielono do grupy PL, 66 pacjentów do grupy MTX 15 mg/m² oraz 63 pacjentów do grupy MTX 12 mg/m². Leczenie otrzymało 64 pacjentów z grupy PL, oraz 60 pacjentów z grupy MTX 12 mg/m². 6 pacjentów nie przyjęło żadnej dawki leku i zostało wyłączonych z analizy.</p> <p>Utrata pacjentów z badania w analizowanych grupach wyniosła odpowiednio 21 pacjentów z grupy PL, 18 pacjentów z grupy MTX 12</p>	<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo. Randomizacji poddano 718 pts: 360 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU) oraz 358 pts do grupy PL. Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 26 pts (7,2%) z grupy INFB-1b i 31 pts z grupy PL (8,7%). Zarejestrowane przyczyny utraty pacjentów:</p> <p>Grupa INFB-1b vs PL</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia 	<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo. Randomizacji poddano 939 pts: 317 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU), 314 pts do grupy INFB-1b (5 milionów IU) oraz 308 pts do grupy PL. Sposród 79 pts, którzy przegrali leczenie INFB-1b z powodu zdarzeń niepożądanych: 30 (9%); zgonu: 4 (1%); progresji choroby: 15 (5%);</p>	<p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo. Randomizacji poddano 618 pacjentów: 205 pacjentów do grupy PL, 209 pacjentów do grupy INFB-1a (22 mcg) oraz 204 pacjentów do grupy INFB-1a (44 mcg). Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 19 pacjentów (9%) z grupy PL, 14 pacjentów z grupy INFB-1a (7%); Leczenie przetrwało łącznie 112 pacjentów, z czego 65 ukończyło 3-</p>

¹Grupa nie będąca przedmiotem niniejszej analizy

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	MIMS 2002	EU-SPMS 1998	NA-SPMS 2004	SPECTRIMS 2001 (II A)
	<p>mg/m³. Natomiast uwrata pacjentów z leczenia wyniosła odpowiednio: 17 pacjentów z grupy PL, 12 pacjentów z grupy MTTX 12 mg/m³.</p> <ul style="list-style-type: none"> niepożądane/odchylenia parametrów laboratoryjnych: 5 (1,4%) vs 4 (1,1%), progresja choroby: 5 (1,4%) vs 10 (2,8%); zgon: 3 (0,8%) vs 1 (0,3%); utrata z okresu obserwacji: 8 (2,2%) vs 4 (1,1%); inne: 5 (1,4%) vs 12 (3,4%). <p>Dodatkowo, 64 pts w grupie INFB-1b i 66 pts w grupie PL przerwało wcześniej leczenie, ale ukończyło okres obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> naruszenia protokołu: 3 (1%); wycofania zgody na badanie*: 22 (7%); innych: 5 (2%), 35 pts ukończyło badanie, a 44 pts (13,9%) utracono z badania. Spośród 75 pts, którzy przegrali leczenie PL z powodu: <ul style="list-style-type: none"> zdarzeń niepożądanych: 12 (4%); zgonu: 1 (<1%); progresji choroby: 26 (8%); naruszenia protokołu: 4 (1%); wycofania zgody na badanie**: 28 (9%); innych: 4 (1%), 43 pts ukończyło badanie, a 32 pts (10,4%) utracono z badania. 	<ul style="list-style-type: none"> letni okres obserwacji. Zarejestrowane przyczyny przerwania leczenia: <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane: (PL: 5 pacjentów; INFB-1a (44 mcg): 18 pacjentów); Progresja choroby: (PL: 9 pacjentów; INFB-1a (44 mcg): 4 pacjentów); Zgony: (PL: 1 pacjent; INFB-1a (44 mcg): 2 pacjentów; drugi pacjent z grupy PL zmarł podczas okresu obserwacji); Naruszenie protokołu: INFB-1a (44 mcg): 3 pacjentów Decyzja pacjenta: (PL: 17 pacjentów; INFB-1a (44 mcg): 15 pacjentów Dodatkowo, 13 pts w grupie PL, i 29 pts w grupie INFB-1a (44 mcg) przerwało wcześniej leczenie, ale ukończyło okres obserwacji. 	
Analiza ITT	<p>Nie zachowana, analizowano wyniki dla pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku</p>	<p>Zachowana z wyjątkim oceny zmian w obrazie MRI i jakości życia oraz danych dla subpopulacji</p>	<p>Zachowana z wyjątkim: oceny zmian w obrazie MRI i jakości życia</p>	<p>Zachowana</p>

RCT – próba kliniczna z randomizacją;

*Badanie uzyskało 5 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność;

*Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (przypisani lekarze prowadzący byli odpowiedziani jedynie za ogólną opiekę medyczną, ocenę bezpieczeństwa i odnotowywanie działań niepożądanych, z kolei inni lekarze przeprowadzali badania neurologiczne i śledzili zaostroszenia choroby; pacjenci byli poinformowani, aby osłaniać miejsca podania leku i rozmawiać z lekarzami prowadzącymi badania neurologiczne tylko w celu przeprowadzenia testów neurologicznych; dane kliniczne i neurologiczne były zbierane w osobnych bazach; na koniec badania pacjenci oraz lekarze wypełniali kwestionariusz w celu zbadania sukcesu zaślepienia;

*Aktywna interwencja była nie do odróżnienia od placebo (dwa placebo w badaniu NA-SPMS 2004 nie zawierały aktywnej substancji, ale poza tym miały identyczną zawartość, wygląd oraz objętość co odpowiadające dawkowo ramię terapeutyczne z INFB-1b); przypisani lekarze prowadzący byli odpowiedziani jedynie za ogólną opiekę medyczną, ocenę bezpieczeństwa i terapię rzutów, a przypisani lekarze EDSS przeprowadzali standardowe testy neurologiczne; lekarze EDSS nie otrzymywali żadnych potencjalnie odsłaniających informacji od lekarzy prowadzących i mogli rozmawiać z pacjentem jedynie w celu przeprowadzenia testów neurologicznych, podczas których wszystkie potencjalne miejsca infekcji były zastonięte; na końcu badania pacjenci, lekarze prowadzący oraz lekarze EDSS wypełniali kwestionariusz w celu zbadania sukcesu zaślepienia;

Dane zaczerpnięte z publikacji Polman 1995 [14]

Porównanie pośrednie ocenianych interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby analizy włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Podsumowując, badania włączone do porównania ITX vs PL dotyczą nieco innej populacji pacjentów niż populacja uwzględniona w badaniach z analizowaną interwencją (do badania MIMS 2002 włączono dodatkowo pacjentów z pogarszającym się RRMS).

Zbyt duże rozbieżności odnośnie charakterystyki włączonych pacjentów pomiędzy badaniami MIMS 2002, a EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004, oraz dodatkowo różnice w analizowanych okresach obserwacji w ocenie skuteczności tych badań (odpowiednio 2 lata i do 3 lat) uniemożliwiają przeprowadzenie analizy pośredniej dla porównania INFB-1b vs ITX. Zatem wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa w ramach porównań INFB-1b vs PL oraz ITX vs PL zostały zestawione tabelarycznie w podsumowaniu niniejszego przeglądu systematycznego.

Nie zidentyfikowano heterogeniczności metodologicznej ani klinicznej pomiędzy badaniami SPECTRIMS 2001 oraz oceniającymi analizowaną interwencję EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004, wobec czego autorzy niniejszego raportu przeprowadzili analizę pośrednią metodą Buchera, oceniając zbieżne punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii dla porównania INFB-1b vs INFB-1a poprzez wspólny komparator – placebo.

12.6.2. Skuteczność: INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie)

12.6.2.1. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności

Poniżej w formie tabelarycznej zestawiono wartości hazardu względnego wraz z 95% przedziałem ufności oraz wartością istotności statystycznej p dla czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności, definiowanej jako wzrost liczby punktów w skali EDSS o co najmniej 1 względem wartości wyjściowej (0,5 punkta, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6 lub 6,5 punkta (≥5,5 punkta w badaniu SPECTRIMS 2001) i utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące (6 miesięcy w badaniu NA-SPMS 2004)). Wyniki podano dla obu porównań bezpośrednich vs PL oraz obliczone dla porównania pośredniego INFB-1b vs INFB-1a w okresie obserwacji do 3 lat dla populacji ITT oraz dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami (populacja zbliżona do docelowej).

Tabela 134. Hazard względny czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności; INFB-1a vs INFB-1a (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004; SPECTRIMS 2001)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone	HR (95% CI)	P
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności ≥ 1 pkt: ITT				
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności	INFB-1b vs PL	EU-SPMS 1998; (II A) NA-SPMS 2004 (II A)	0,79 (0,66; 0,93) ^A	0,0076
	INFB-1a vs PL	SPECTRIMS 2001 (IIA)	0,83 (0,65; 1,07)	0,146
	INFB-1b vs INFB-1a		0,95 (0,70; 1,29)	
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności ≥ 1 pkt: pacjenci z SPMS z rzutami				
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności	INFB-1b vs PL	EU-SPMS 1998; (II A) NA-SPMS 2004 (II A)	0,70 (0,56; 0,88) ^A	0,0024
	INFB-1a vs PL	SPECTRIMS 2001 (IIA)	0,76 (0,53; 1,10)	0,142

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	Badania włączone	HR (95% CI)	p
	INFB-1b vs INFB-1a		0,92 (0,60;-1,41)	

^aDane zaczerpnięte z publikacji Koppes 2004 [20]

Obliczony metodą Buchera hazard względny wystąpienia progresji niepełnosprawności dla okresu obserwacji do 3 lat wynosi 0,95 (95% CI: 0,70; 1,29) i nie wykazuje znamiennej statystycznej w analizowanej populacji pacjentów z SPMS (ITT) w okresie obserwacji do 3 lat.

12.6.2.2. ARR

Tabela 135. Średnie ARR wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie przez PL)

Badanie	Średnia (LCI,UCI)	p-wartość	GRADE	Badanie	Średnia (LCI,UCI)	p-wartość	GRADE	Test heterogenności		p-wartość
								Q	I ²	
EU-SPMS 1998 NA-SPMS 2004	-0,15 (-0,22;-0,09)	<0,0001	Wysoka	SPECTRIMS 2001	-0,21 (-0,30;-0,12)	<0,0001	Wysoka	0,03	0,001	<0,0001
Meta-analiza: metoda Fixed Effects										
EU-SPMS 1998 NA-SPMS 2004	-0,15 (-0,22;-0,09)	<0,0001	N/A	SPECTRIMS 2001	-0,21 (-0,30;-0,12)	<0,0001	N/A	0	0	<0,0001
Porównanie pośrednie										
MD (LCI,UCI)	0,06 (-0,05;0,17)			Wartości statystyki testującej równość parametrów				1,12		0,2891

12.6.2.3. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu

Na podstawie danych podanych w publikacjach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004, w obu badaniach czas do wystąpienia pierwszego rzutu był znacznie wydłużony w grupie analizowanej interwencji (mediana wynosiła 644 dni vs 403 dni dla porównania INFB-1b vs PL w badaniu EU-SPMS 1998 oraz 1051 dni vs 487 dni w badaniu NA-SPMS 2004). W obu badaniach różnice pomiędzy grupami INFB-1b vs PL były znamienne statystycznie (p wynosiło od 0,003 do 0,01).

W badaniu SPECTRIMS 2001 czas do wystąpienia pierwszego rzutu był również znacznie wydłużony w grupie analizowanej interwencji (mediana wynosiła 494 dni vs 281 dni dla porównania INFB-1a vs PL. Różnice były znamienne statystycznie na korzyść INFB-1a (p=0,034).

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

12.6.2.4. Ciężkie lub umiarkowane rzuty

Obliczony na podstawie badania EU-SPMS 1998 obliczony RR wynosi 0,78 (95% CI: 0,68; 0,90) i jest znamieny statystycznie na korzyść INFB-1b. Obliczony przez autorów badania SPECTRIMS 2001 parametr RR wynosi 0,68 (95% CI: 0,52; 0,87) i jest znamieny statystycznie na korzyść INFB-1a. Porównując oba wyniki można wnioskować, iż ryzyko wystąpienia ciężkich lub umiarkowanych rzutów w grupie INFB-1b stanowi 78% tego ryzyka w grupie PL, a w grupie INFB-1a stanowi 68% tego ryzyka w grupie PL.

12.6.3. Bezpieczeństwo: INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie)

12.6.3.1. Zgony

Tabela 136. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia zdarzenia; INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie przez PL)

Badanie	INFB-1b vs PL						INFB-1a vs PL										
	Grupa	N	n (%)	OR (LCIUCI)	RR (LCIUCI)	NNI (LCIUCI)	Pa wartość	Grada	Badanie	Grupa	N	n (%)	OR (LCIUCI)	RR (LCIUCI)	NNI (LCIUCI)	Pa wartość	Grada
EU	INFB-1b	360	3 (0,83)	2,71 (0,38;19,35)	2,98 (0,31;28,55)	-	0,3190	W	SPECTRIMS 2001	INFB-1a	204	2 (0,98)	1,00 (0,14;7,19)	1,00 (0,14;7,07)	-	0,9961	W
	PL	358	1 (0,28)					PL		205	2 (0,98)						
NA	INFB-1b	317	4 (1,26)	3,25 (0,56;18,88)	3,89 (0,44;34,58)	-	0,1889	W									
	PL	308	1 (0,32)														
meta-analiza metodą Peto																	
Badanie	Grupa	N	n (%)	OR (LCIUCI)	OR (LCIUCI)	Pa wartość	Liczba stopni swobody	Badanie	Grupa	N	n (%)	OR (LCIUCI)	OR (LCIUCI)	Pa wartość	Liczba stopni swobody		
	INFB-1b	677	7 (1,03)	3,00 (0,81;11,12)	0,02	0,8933	1	SPECTRIMS 2001	INFB-1a	204	2 (0,98)	1,00 (0,14;7,19)	0,00	0,00	dodaj badanie	0	
NA	666	2 (0,30)						PL	205	2 (0,98)							
Porównanie pośrednie																	
Wartość statystyki testującej równość parametrów																	
OR (LCIUCI)																	
2,99 (0,28;31,74)																	
0,82																	
0,3644																	

12.6.3.2. Przerwanie badania ogółem

Tabela 137. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpiło przerwanie badania ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie przez PL)

INFB-1b vs PL	

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Badanie	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	NNT (LCI;UCI)	P-wartość	Liczba stopni swobody	meta-analiza metoda Mantel-Haenszel				meta-analiza metoda Wantel-Haenszel			
									Badanie	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	NNT (LCI;UCI)	P-wartość
EU-SPMS 1998	INFB -1b	360	26 (7,22)	0,82 (0,48;1,41)	0,83 (0,51;1,38)	-	0,4769	W	SPECTRIMS 2001	INFB -1a	204	14 (6,86)	0,72 (0,35;1,48)	0,74 (0,38;1,44)	-	W
	PL	358	31 (8,66)	1,39 (0,86;2,26)	1,34 (0,87;2,05)	-	0,1833	W		PL	205	19 (9,27)	0,72 (0,35;1,48)	0,74 (0,38;1,44)	-	
NA-SPMS 2004	INFB -1b	317	44 (13,8)	1,10 (0,77;1,58)	2,01	0,1565	1		SPECTRIMS 2001	INFB -1a	204	14 (6,86)	0,72 (0,35;1,48)	0,00	dodaj badanie	
	PL	308	32 (10,3)							PL	205	19 (9,27)	0,72 (0,35;1,48)	0,00	dodaj badanie	0
meta-analiza metoda Mantel-Haenszel													meta-analiza metoda Wantel-Haenszel			
Badania													Badania			
EU-SPMS 1998													EU-SPMS 1998			
NA-SPMS 2004													NA-SPMS 2004			
OR (LCI;UCI)													Porównanie pośrednie			
1,53 (0,68;3,41)													Wartość statystyki testującej równość parametrów			
1,21													P-wartość			
0,2723													0,2723			

12.6.3.3. Przerwanie leczenia ogółem

Tabela 138. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpiło przerwanie leczenia ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie przez PL)

Badanie	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	NNT (LCI;UCI)	P-wartość	Liczba stopni swobody	INFB-1b vs IPL				INFB-1a vs IPL			
									Badanie	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	NNT (LCI;UCI)	P-wartość
EU-SPMS 1998	INFB -1b	360	90 (25,00)	0,90 (0,64;1,25)	0,92 (0,72;1,18)	-	0,5226	W	SPECTRIMS 2001	INFB -1a	204	43 (21,08)	1,44 (0,87;2,39)	1,35 (0,89;2,04)	-	W
	PL	358	97 (27,09)	1,03 (0,72;1,48)	1,02 (0,78;1,35)	-	0,8686	W		PL	205	32 (15,61)	1,44 (0,87;2,39)	1,35 (0,89;2,04)	-	
NA-SPMS 2004	INFB -1b	317	79 (24,92)	1,03 (0,72;1,48)	1,02 (0,78;1,35)	-	0,8686	W	SPECTRIMS 2001	INFB -1a	204	43 (21,08)	1,44 (0,87;2,39)	1,35 (0,89;2,04)	-	W
	PL	308	75 (24,35)							PL	205	32 (15,61)	1,44 (0,87;2,39)	1,35 (0,89;2,04)	-	

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

meta-analiza metodą Mantel-Haenszel										meta-analiza metodą Mantel-Haenszel			
Badania	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)		Liczba stopni swobody	Badania	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)		Liczba stopni swobody
				OR (LCI;UCI)	p-wartość						OR (LCI;UCI)	p-wartość	
EU-SPMS 1998	INF B-1b	677	169 (24,96)	0,96 (0,75;1,22)	0,31	0,5796	SPECTRIMS 2001	INF B-1a	204	43 (21,08)	1,44 (0,87;2,39)	0,00	0
NA-SPMS 2004	PL	666	172 (25,83)				PL	205	32 (15,61)				0
Porównanie pośrednie										p-wartość			
OR (LCI;UCI)										0,66 (0,38;1,16)			
										1,80			
										0,1803			

12.6.3.4. Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby/braku skuteczności

Tabela 139. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpiło przerwanie leczenia z powodu progresji choroby wraz z obliczonym ilorazem szans; INF B-1b vs INF B-1a (porównanie pośrednie przez PL)

meta-analiza metodą Mantel-Haenszel										meta-analiza metodą Mantel-Haenszel										
Badanie	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)		Liczba stopni swobody	Badanie	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)		Liczba stopni swobody	Badanie	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)		Liczba stopni swobody
				OR (LCI;UCI)	p-wartość						OR (LCI;UCI)	p-wartość						OR (LCI;UCI)	p-wartość	
EU-SPMS 1998	INF B-1b	360	23 (6,39)	0,49 (0,29;0,83)	0,52 (0,32;0,84)	-17 (-61;-10)	SPECTRIMS 2001	INF B-1a	204	4 (1,96)	0,44 (0,13;1,44)	0,45 (0,14;1,43)	0	PL	205	9 (4,39)			0,1725	
		358	44 (12,29)																	
NA-SPMS 2004	INF B-1b	317	15 (4,73)	0,50 (0,26;0,95)	0,52 (0,28;0,96)	-23 (-258;-13)	SPECTRIMS 2001	INF B-1a	204	4 (1,96)				PL	205	9 (4,39)				0
		308	28 (9,09)																	
Porównanie pośrednie										Porównanie pośrednie										
OR (LCI;UCI)										OR (LCI;UCI)										
0,66 (0,38;1,16)										0,66 (0,38;1,16)										
										1,80										
										0,1803										

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej

SPMS 1998	-1b	(5,61)	(0,33;0,74)	3	(0,36;0,76)	74	(13;45)	TRIMS 2001	-1a	(1,96)	(0,13;1,44)	badanie	
													PL
NA-SPMS 2004	PL	666	72	(10,81)					PL	205	9	(4,39)	
Porównanie pośrednie													
OR (LCI;UCI)												p-wartość	
1,13 (0,32;3,98)												0,06	
wartość statystyki testującej równość parametrów												p-wartość	
0,06												0,8134	

12.6.3.5. Przerwanie leczenia z powodu AEs

Tabela 140. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpił przerwanie leczenia z powodu AEs wraz z obliczonym ilorazem szans; INFB-1b vs INFB-1a (pośrednie przez PL)

Badanie	Grupa	N	n (%)	INFB-1b vs PL				INFB-1b vs INFB-1a				Grupa	p-wartość	
				OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	NNT (LCI;UCI)	p-wartość	OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	n (%)	N			
EU	INFB-1b	360	45	3,27	2,98	13	0,0001	W	2,39	7	204	2,34	0,210	W
	PL	358	15	(1,79;5,98)	(1,69;5,25)	(9;24)			(0,61;8,94)	(3,43)	INFB-1a	(0,61;8,94)		
NA	INFB-1b	317	30	2,58	2,43	18	0,0070	W	2,39	3	205	2,34		
	PL	308	12	(1,29;5,13)	(1,27;4,66)	(11;60)			(1,9;38)	(1,46)	PL	(0,61;8,94)		
meta-analiza metoda Mantel-Haenszel														
Badanie	Grupa	N	n (%)	INFB-1b vs PL				INFB-1b vs INFB-1a				Grupa	p-wartość	
				OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	NNT (LCI;UCI)	p-wartość	OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	n (%)	N			
EU	INFB-1b	677	75	2,95	2,74	0,22	15,00	1	2,39	7	204	2,34	0,00	0
	PL	666	27	(1,88;4,65)	(1,79;4,19)	0,640	(11,00;24,00)		(0,61;8,94)	(3,43)	INFB-1a	(0,61;8,94)		
NA	INFB-1b	677	75	2,95	2,74	0,22	15,00	1	2,39	7	204	2,34		
	PL	666	27	(1,88;4,65)	(1,79;4,19)	0,640	(11,00;24,00)		(0,61;8,94)	(3,43)	PL	(0,61;8,94)		
Porównanie pośrednie														
OR (LCI;UCI)														p-wartość
0,26 (0,07;0,97)														0,04
wartość statystyki testującej równość parametrów														p-wartość
0,04														0,8134

Interferon beta-lb (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej

1,23 (0,29;5,21)	0,06	0,8110
------------------	------	--------

12.6.3.6. Zdarzenia niepożądane

Objawy grypopodobne

Tabela 141. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpiły objawy grypopodobne wraz z obliczonymi ilorazem szans; INFB-lb vs INFB-la (porównanie pośrednie przez PL)

Badanie	Grupa	N	n (%)	INFB-lb vs PL				INFB-la vs PL									
				OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	NNI (LCI;UCI)	IPz wartość	OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	NNI (LCI;UCI)	IPz wartość						
EU-SPMS 1998	INF B-1b	360	213 (59,17)	2,45 (1,82;3,31)	1,59 (1,36;1,87)	5 (4;7)	<0,0001	W	SPECTRI MS 2001	INF B-1a	204	102 (50,00)	0,92 (0,62; 1,35)	0,96 (0,79; 1,16)	-	0,6570	W
	PL	358	133 (37,15)														
NA-SPMS 2004	INF B-1b	317	137 (43,22)	1,54 (1,11;2,13)	1,31 (1,07;1,60)	10 (6;40)	0,0095	W	SPECTRI MS 2001	PL	205	107 (52,20)					
	PL	308	102 (33,12)														

Badanie	Grupa	N	n (%)	meta-analiza metoda DerSimonian i Laird				meta-analiza metoda DerSimonian i Laird										
				OR (LCI;UCI)	IPz wartość	RR (LCI;UCI)	Statystyka Q	OR (LCI;UCI)	IPz wartość	RR (LCI;UCI)	Statystyka Q							
EU-SPMS 1998	INF B-1b	677	350 (51,70)	1,95 (1,23; 3,08)	4,27	1,46 (1,20;1,77)	2,30	0,1297	1	0,92 (0,62; 1,35)	0,00	0,92 (0,62; 1,35)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
NA-SPMS 2004	PL	666	235 (35,29)															
				Porównanie pośrednie				Porównanie pośrednie										
				OR (LCI;UCI)				wartość statystyki testującej równość parametrów				wartość						
				2,13 (1,17;3,86)				11,01				0,0009						

Leukopenia

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 142. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpiła leukopenia wraz z obliczonym ilorazem szans; INFb-1b vs INFb-1a (porównanie pośrednie przez PL)

Badanie	INFb-1b vs PL					INFb-1a vs PL											
	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	NNI (LCI;UCI)	p-wartość	Grafię	Badania	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	NNI (LCI;UCI)	p-wartość	Grafię
EU-SPMS 1998	INF B-	360	36 (10,0)	2,10 (1,17;3,77)	1,99 (1,15;3,44)	21 (12;89)	0,0131	W	SPECT RIMS 2001	INF B-1a	204	43 (21,08)	5,21 (2,54;10,69)	4,32 (2,23;8,36)	7 (5;11)	<0,001	W
	PL	358	18 (5,03)							PL	205	10 (4,88)					
NA-SPMS 2004	INF B-	317	78 (24,61)	3,69 (2,28;5,98)	3,03 (1,99;4,62)	7 (5;10)	<0,001	W									
	PL	308	25 (8,12)														

meta-analiza metoda Mantel-Haenszel

Badania	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)		RR (LCI;UCI)		p-wartość	Liczbę
				OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)		
EU-SPMS 1998	INF B-1b	677	114 (16,84)	2,96 (2,0;4,4)	2,60 (1,86;3,62)	1,43	10,00 (8,00;15,00)	0,23	1
	PL	666	43 (6,46)	4,4 (2,9)	3,03 (1,99;4,62)	1,6	10,00 (8,00;15,00)	16	
				OR (LCI;UCI)					
				0,57(0,25;1,28)					

Porównanie pośrednie

Badania	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)		RR (LCI;UCI)		p-wartość
				OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	
				0,57(0,25;1,28)				0,3111

Próby samobójcze

Tabela 143. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpiły próby samobójcze wraz z obliczonym ilorazem szans; INFb-1b vs INFb-1a (porównanie pośrednie przez PL)

Badanie	INFb-1b vs PL					INFb-1a vs PL												
	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	NNI (LCI;UCI)	p-wartość	Grafię	Badanie	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)	RR (LCI;UCI)	NNI (LCI;UCI)	p-wartość	Grafię	
EU-SPMS 1998	INF B-	360	36 (10,0)	2,10 (1,17;3,77)	1,99 (1,15;3,44)	21 (12;89)	0,0131	W	SPECT RIMS 2001	INF B-1a	204	43 (21,08)	5,21 (2,54;10,69)	4,32 (2,23;8,36)	7 (5;11)	<0,001	W	
	PL	358	18 (5,03)							PL	205	10 (4,88)						
NA-SPMS 2004	INF B-	317	78 (24,61)	3,69 (2,28;5,98)	3,03 (1,99;4,62)	7 (5;10)	<0,001	W										
	PL	308	25 (8,12)															

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

EU-SPMS 1998	INFB-1b		3 (0,83)	0,60 (0,15;2,4 2)	0,60 (0,14;2,4 8)	-	0,4724	W	SPECTRIMS 2001		INFB-1a	204	2 (0,98)	0,67 (0,12;3,91)	0,67 (0,11;3,97)	-	0,6571	W
	PL	358 (1,40)							205	3 (1,46)								
meta-analiza metoda Peto																		
Badania	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)	statystyka a Q	P-wartość	Liczba stopni swobody	Badania	Grupa	N	n (%)	OR (LCI;UCI)	statystyka a Q	P-wartość	Liczba stopni swobody			
EU-SPMS 1998				0,60 (0,15;2,4 2)	0,00	dodaj badanie	0	SPECTRIMS 2001				0,67 (0,12;3,91)	0,00	dodaj badanie	0			
Porównanie pośrednie																		
OR (LCI;UCI)																		
0,89 (0,09;8,45)																		
wartość statystyki testującej równość parametrów																		
0,01																		
P-wartość																		
0,9225																		

12.7. Formularze ekstrakcji danych

12.7.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadadi:..... Podtyp AOTMIT:.....	
Populacja:	Interwencja
	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	
-----------------------	---------------------	-----------------	--

12.7.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”;

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

12.7.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

12.7.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Oceniana interwencja		Komparator		Istotność statystyczna różnicy (p)					
	Okres obserwacji	N	n	%		N	n	%		

12.7.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
----------------	---

12.7.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [Jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [Jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [Jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
			N				

12.8. Skale

12.8.1. Skale oceny jakości badań

Tabela 144. Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	TAK/NIE
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie	

Tabela 145. Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 146. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania
<ul style="list-style-type: none"> • badanie z randomizacją = jakość wysoka • badanie obserwacyjne = jakość niska • jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> • poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania • ważna niezgodność wyników (-1) • umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych • nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) • duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> • silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) • bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) • wykazanie zależności efektu od dawki (+1) • wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)
Przypisy uwzględnione w analizie
<ul style="list-style-type: none"> • ¹ Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych • ² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym • ³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana • ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

12.8.2. Skale oceny jakości życia

MSQLI (ang. *MS Quality of Life Inventory*) składa się z następujących 10 kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta i zawierających łącznie 138 pozycji:

- *Health Status Questionnaire (SF-36)* – 36 pozycji (0-100 punktów);
- *Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)* – 21 pozycji (0-84 punktów); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.)
- *MOS Pain Effects Scale (PES)* – 6 pozycji (6-30 pkt.);
- *Sexual Satisfaction Scale (SSS)* – 5 pozycji (4-24 pkt.);
- *Bladder Control Scale (BLCS)* – 4 pozycje (0-22 pkt.);
- *Bowel Control Scale (BWCS)* – 5 pozycji (0-26 pkt.);
- *Impact of Visual Impairment Scale (IVIS)* – 5 pozycji (0 – 15 pkt.)
- *Perceived Deficits Questionnaire (PDQ)* – 20 pozycji (0-80 pkt.); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.)
- *Mental Health Inventory (MHI)* – 18 pozycji (0-100 pkt.); (5 pozycji w wersji skróconej);
- *MOS Modified Social Support Survey (MSSS)* – 18 pozycji (0-100 pkt.) (5 pozycji w wersji skróconej; 5-25 pkt.) [http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/MSQLI_-_A-User-s-Manual.pdf]

12.8.3. Skala Depresji Becka

Tzw. Test Becka – jest to skala samooceny i służy do przesiewowego rozpoznawania u siebie objawów depresji. Jednakże jest to tylko narzędzie pomocnicze.

Ocena powinna dotyczyć samopoczucia w wybranym okresie czasu: ostatniej doby, ostatniego tygodnia lub ostatniego miesiąca (należy przy udzielaniu odpowiedzi stosować jednakową miarę czasu).

Na wypełnienie testu powinno poświęcić się ok. 10 min.

Prosimy o wypełnienie poniższego testu:

1

- Nie jestem smutny ani przygnębiony
- Odczuwam często smutek, przygnębienie
- Przeżywam stale smutek, przygnębienie i nie mogę się uwolnić od tych przeżyć
- Jestem stale tak smutny i nieszczęśliwy, że jest to nie do wytrzymania

2

- Nie przejmuję się zbyt przyszłością
- Często martwię się o przyszłość

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Obawiam się, że w przyszłości nic dobrego mnie nie czeka

Czuję, że przyszłość jest beznadziejna i nic tego nie zmieni

3

Sądzę, że nie popełniam większych zaniedbań

Sądzę, że czynię więcej zaniedbań niż inni

Kiedy spoglądam na to co robiłem, widzę mnóstwo błędów i zaniedbań

Jestem zupełnie niewydolny i wszystko robię źle

4

To co robię sprawia mi przyjemność

Nie cieszy mnie to co robię

Nic mi teraz nie daje pełnego zadowolenia

Nie potrafię przeżywać zadowolenia i przyjemności i wszystko mnie nuży

5

Nie czuję się winny ani wobec siebie, ani wobec innych

Dość często miewam wyrzuty sumienia

Często czuję, że zawiniłem

Stale czuję się winny

6

Sądzę, że nie zasługuję na karę

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

- Sądzę, że zasługuję na karę
 - Spodziewam się ukarania
 - Wiem, że jestem karany (ukarany)
- 7
- Jestem z siebie zadowolony
 - Nie jestem z siebie zadowolony
 - Czuję do siebie niechęć
 - Nienawidzę siebie
- 8
- Nie czuję się gorszy od innych
 - Zarzucam sobie, że jestem nieudolny i popełniam błędy
 - Stałe potępiam siebie za popełnione błędy
 - Winię siebie za wszystko zło, które istnieje
- 9
- Nie myślę o odebraniu sobie życia
 - Myślę o samobójstwie - ale nie mógłbym tego dokonać
 - Pragnę odebrać sobie życie
 - Popelnię samobójstwo, jak będzie odpowiednia sposobność

10

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

- Nie płaczę częściej niż zwykle
- Płaczę częściej niż dawniej
- Ciągłe chce mi się płakać
- Chciałbym płakać, lecz nie jestem w stanie
- 11
- Nie jestem bardziej podenerwowany niż dawniej
- Jestem bardziej nerwowy i przykry niż dawniej
- Jestem stale zdenerwowany i rozdrażniony
- Wszystko co dawniej mnie drażniło, stało się obojętne
- 12
- Ludzie interesują mnie jak dawniej
- Interesuję się ludźmi mniej niż dawniej
- Utraciłem większość zainteresowań innymi ludźmi
- Utraciłem wszelkie zainteresowania innymi ludźmi
- 13
- Decyzję podejmuję łatwo, tak jak dawniej
- Częściej niż kiedykolwiek odwlekam podjęcie decyzji
- Mam dużo trudności z podjęciem decyzji
- Nie jestem w stanie podjąć żadnej decyzji

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

14

- Sądzę, że wyglądam nie gorzej niż dawniej
- Martwię się tym, że wyglądam staro i nieatrakcyjnie
- Czuję, że wyglądam coraz gorzej
- Jestem przekonany, że wyglądam okropnie i odpychająco

15

- Mogę pracować jak dawniej
- Z trudem rozpoczynam każdą czynność
- Z wielkim wysiłkiem zmuszam się do zrobienia czegokolwiek
- Nie jestem w stanie nic zrobić

16

- Sypiam dobrze, jak zwykle
- Sypiam gorzej niż dawniej
- Rano budzę się 1-2 godzin za wcześnie i trudno jest mi ponownie usnąć
- Budzę się kilka godzin za wcześnie i nie mogę usnąć

17

- Nie męczę się bardziej niż dawniej
- Męczę się znacznie łatwiej niż poprzednio
- Męczę się wszystkim co robię

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Jestem zbyt zmęczony, aby cokolwiek robić

18

Apetyt mam nie gorszy niż dawniej

Mam trochę gorszy apetyt

Apetyt mam wyraźnie gorszy

Nie mam w ogóle apetytu

19

Nie tracę na wadze ciała (w okresie ostatniego miesiąca)

Straciłem na wadze więcej niż 2 kg

Straciłem na wadze więcej niż 4 kg

Straciłem na wadze więcej niż 6 kg

20

Nie martwię się o swoje zdrowie bardziej niż zawsze

Martwię się swoimi dolegliwościami, mam rozstrój żołądka, zaparcie, bóle

Stan mego zdrowia bardzo mnie martwi, często o tym myślę

Tak bardzo się martwię o swoje zdrowie, że nie mogę o niczym innym myśleć

21

Moje zainteresowania seksualne nie uległy zmianom

Jestem mniej zainteresowany sprawami płci (seksu)

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

- Problemy płciowe wyraźnie mniej mnie interesują
- Utraciłem wszelkie zainteresowania sprawami seksu

Interpretacja wyników

0 – 9 pkt. bez depresji (*minimal*)

10 – 16 pkt. łagodna depresja (*mild*)

17 – 29 pkt. umiarkowana depresja (*moderate*)

30-63 pkt. ciężka depresja (*severe*)

13. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
 2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
 3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
 4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
 5. Smela-Lipińska B, Lipińska M, Pieniążek I, Walczyk J. Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej - analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2015 r. Praca niepublikowana.
 6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. 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.
 7. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
 8. Charakterystyka produktu leczniczego Betaferon (250 µg/ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [aktualna ChPL dostarczona przez zleceniodawcę, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 26.08.2014 r.]
 9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
 10. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
 11. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marin-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun; 11(2):193-206.
 12. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.
- Badania włączone do przeglądu**
13. European Study Group on Interferon β-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon β-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
 14. Polman CH, Dahlke F, Thompson AJ et al. Interferon beta-1b in secondary-progressive multiple sclerosis: outline of the clinical trial. *Multi Scler* 1995; 1:51-54 (suppl).
 15. Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, MacManus DG, Moseley IF, Wagner K: Effect of interferon-beta 1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Study Group on Interferon-beta 1b in secondary progressive multiple sclerosis*. *Ann Neurol* 1999, 46: 850-859.
 16. Freeman JA, Thompson AJ, Fitzpatrick R, Hutchinson M, Miltenburger C, Beckmann K et al.: Interferon-beta 1b in the treatment of secondary progressive MS: impact on quality of life. *Neurology* 2001, 57: 1870-1875.
 17. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F: Final analysis of the European multicenter trial on IFN(beta)-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001, 57: 1969-1975.
 18. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. Results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788-1795.
 19. Unger EF. Medical Officer Clinical Review for the June 28, 2000 Amendment to Supplemental BLA 98-0737. *Betaseron*. 13. December 2001.: 1-58.
 20. Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K et al.: Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004, 63: 1779-1787.
 21. Retrospective meta-analyses in subgroups defined by baseline disease activity. Time to confirmed progression. Hazard ratio estimates. Nieopublikowane dane nadesłane przez firmę zlecającą.

Badania uwzględnione w analizie dodatkowej (załącznik)

22. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP et al.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002, 360: 2018-2025.
23. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, Zwingers T, Gonsette R, Hartung HP and the MIMS Study Group: Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS. Results of the MIMS trial. *Neurology* 2005, 65: 690-695.
24. SPECTRIMS Study Group: Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. Clinical results. *Neurology* 2001, 56: 1496-1504.
25. Li DKB, Zhao GJ, Paty DW and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Research Group and the SPECTRIMS Study Group: Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. MRI results. *Neurology* 2001, 56: 1505-1513.
26. Patten SB, Metz LM: Interferon beta 1a and depression in secondary progressive MS: Data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology* 2002, 59: 744-746.

Dodatkowa analiza skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa

27. Kuhle J, Hardmeier M, D'HoogheM, Schmierer K, PolmanC, Achiti I, Kappos L, EUSPMS Longterm Follow-Up Study Group. 8 Year Follow-up of the European Study of Interferon Beta-1b (EUSPMS) in Secondary Progressive MS. P06.084. *Neurology* 2004; 62 (Suppl.5).
28. Kuhle J, GugliettaK, HardmeierM, EcsediM, LaaksonenM, D'HoogheM, WiendlH, PolmanC, FärkkiläM, De KeyserJ, FrontoniM, BeckmannK, Kappos L. for the EUSPMS longterm follow-up (LTFU) study group. 10 year follow-up of the European Study of interferon-beta-1b (EUSPMS) in secondary progressive multiple sclerosis – Interim report. Abstract from 22nd Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis: 27.09.2006 - 30.09.2006.
29. <http://www.ema.europa.eu> [data przeszukiwania bazy: 20-02-2015 r.]
30. <http://www.fda.gov> [data przeszukiwania bazy: 20-02-2015 r.]
31. <http://www.urpl.gov.pl/> [data przeszukiwania bazy: 20-02-2015 r.]
32. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000081/human_med_000673.jsp&mid=VVC0b01ac058001d124
33. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103471s5063s5067s5079s5088s5120s5124s5136s51381bl.pdf
34. <http://www.fda.gov/safety/recalls/archiverecalls/2011/ucm240558.htm>
35. Li ZX, Lu CZ, Zhang XH, Cui LY, Xu XH, Radue E et al.: Interferon beta-1b is effective and has a favourable safety profile in Chinese patients with relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurol Asia* 2014, 19: 179-189.
36. NCT00370071: Open Label Study to Evaluate Effect, Safety and Tolerability of Betaferon Standard Dose of 250µg in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis. *ClinicalTrials Gov* [<http://www.clinicaltrials.gov>]
37. Rio J, Tintore M, Nos C, Tellez N, Galan I, Pelayo R et al.: Interferon beta in secondary progressive multiple sclerosis: Daily clinical practice. *J Neurol* 2007, 254: 849-853.
38. La Mantia L, D'Amico D, Rigamonti A, Mascoli N, Bussone G, Milanese C: Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006, 12: 476-480.

Przeglądy systematyczne

39. La Mantia L, Vacchi L, Di PC, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S et al.: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 1: CD005181.
40. La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, Di PC, Ebers G, Fredrikson S et al.: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013, 84: 420-426.
41. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M: A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther* 2010, 32(11): 1871-1888.
42. Filippini G, Del GC, Vacchi L, D'Amico R, Di PC, Beecher D et al.: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
43. Moses H, Jr., Brandes DW: Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2008, 24: 2679-2690.
44. Brandes DW, Callender T, Lathi E, O'Leary S: A review of disease-modifying therapies for MS: Maximizing adherence and minimizing adverse events. *Curr Med Res Opin* 2009, 25: 77-92.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

45. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM: Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther* 2012, 34(4): 857-869

Dyskusja

46. Rommer PS, Stuve O. Management of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Prophylactic Treatment – Past, Present, and Future Aspects. *Current Treatment Options in Neurology* 2013; 15: 241-258.
47. Projekt opisu programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD 10 G 35) (dostarczone przez zleceniodawcę, data ostatniej modyfikacji: 25.03.2015).
48. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). London 15 September 2005. CPMP/EWP/561/98 Rev. 1

Pozostałe badania wyłączone (interferon beta-1b)

49. -NCT00313976: Study to Compare Double-Dose Betaferon to the Approved Dose, for Patients With Early Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS). ClinicalTrials Gov , National Institutes of Health [http://www.clinicaltrials.gov] 2008.
50. Balana M, Lahoz R, Hernandez M, Blanco J: Assessing the quality of life in a spanish population with multiple sclerosis: The slims study. *Value Health* 2012, 15: A556.
51. Barkhof F, Van WJH, Filippi M, Yousry T, Miller DH, Hahn D et al.: T1 hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: Effect of interferon beta-1b treatment. *Brain* 2001, 124: 1396-1402. **(Brak adekwatnych punktów końcowych)**
52. Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z, Kozubski W, Pankiewicz O: Evaluation of clinical effectiveness of interferon beta 1B and direct comparison of interferons beta 1B and beta 1A in the treatment of sclerosis multiplex. *Aktual Neurol* 2006, 6: 224-231.
53. Baum K, Baumhackl U, Schautzer F, Seelldrayers P, Moonen G, Dive D et al.: Safety and tolerability of a 'refrigeration-free' formulation of interferon beta-1b - Results of a double-blind, multicentre, comparative study in patients with relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis. *J Int Med Res* 2006, 34: 1-12.
54. Bermejo PE, Blasco MR, Sanchez AJ, Roman-Vega L, Ramil E, Rodriguez O et al.: Predicting factors for discontinuation of interferon beta as first-line treatment. *Mult Scler* 2010, 16: S316-S317.
55. Bohlega S, Inshasi J, Al Tahan AR, Madani AB, Qahtani H, Rieckmann P: Multiple sclerosis in the Arabian Gulf countries: A consensus statement. *J Neurol* 2013, 260: 2959-2963.
56. Brex PA, Molyneux PD, Smiddy P, Barkhof F, Filippi M, Yousry TA et al.: The effect of IFNbeta-1b on the evolution of enhancing lesions in secondary progressive MS. *Neurology* 2001, 57: 2185-2190. **(Brak adekwatnych punktów końcowych)**
57. Bridel C, Lalive PH: Update on multiple sclerosis treatments. *Swiss Med Wkly* 2014, 144.
58. Cantisani TA, Celani MG, Hankey GJ, Sandercock PA: Secondary progressive multiple sclerosis: a shared therapeutic decision. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013, 84: 365.
59. Carrithers MD: Current immunotherapy of multiple sclerosis and future challenges: Relevance of immune-mediated repair. *Curr Pharm Biotechnol* 2012, 13: 1409-1417.
60. Castro-Borrero W, Graves D, Frohman TC, Flores AB, Hardeman P, Logan D et al.: Current and emerging therapies in multiple sclerosis: A systematic review. *Ther Adv Neurol Disord* 2012, 5: 205-220.
61. Cendrowski W: [Therapeutic potential of interferon beta-1b and related drugs in multiple sclerosis: comparative meta-analysis]. *Neurol Neurochir Pol* 2001, 35: 125-138.
62. Comi G: Disease-modifying treatments for progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013, 19: 1428-1436.
63. Cross AH, Cross KA, Piccio L: Update on multiple sclerosis, its diagnosis and treatments. *Clin Chem Lab Med* 2012, 50: 1203-1210.
64. Cross AH, Naismith RT: Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med (GBR)* 2014, 275: 350-363.
65. Cuzzola VF, Palella E, Celi D, Barresi M, Giacoppo S, Bramanti P et al.: Pharmacogenomic update on multiple sclerosis: A focus on actual and new therapeutic strategies. *Pharmacogenomics J* 2012, 12: 453-461.
66. Derwenskus J: Current disease-modifying treatment of multiple sclerosis. *Mt Sinai J Med* 2011, 78: 161-175.
67. Durieu C, Bayle-Lebey P, Gadroy A, Loche F, Bazex J: [Intravascular papillary endothelial hyperplasia: multiple lesions appearing in the course of treatment with interferon beta]. *Ann Dermatol Venereol* 2001, 128: 1336-1338.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

68. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Reder AT, Goodin DS et al.: Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010, 81: 907-912.
69. Fahrbach K, Huelin R, Martin AL, Kim E, Dastani HB, Rao S et al.: Relating relapse and T2 lesion changes to disability progression in multiple sclerosis: A systematic literature review and regression analysis. *BMC Neurol* 2013, 13.
70. Fernandez O, Guerrero M, Mayorga C, Munoz L, Lean A, Luque G et al.: Combination therapy with interferon beta-1b and azathioprine in secondary progressive multiple sclerosis. A two-year pilot study. *J Neurol* 2002, 249: 1058-1062.
71. Fitzner D, Simons M: Chronic progressive multiple sclerosis - pathogenesis of neurodegeneration and therapeutic strategies. *Curr Neuropharmacol* 2010, 8: 1570-159.
72. Freedman MS, Cohen B, Dhib-Jalbut S, Jeffery D, Reder AT, Sandberg-Wollheim M et al.: Recognizing and treating suboptimally controlled multiple sclerosis: Steps toward regaining command. *Curr Med Res Opin* 2009, 25: 2459-2470.
73. Frohman EM, Brannon K, Alexander S, Sims D, Phillips JT, O'Leary S et al.: Disease modifying agent related skin reactions in multiple sclerosis: Prevention, assessment, and management. *Mult Scler* 2004, 10: 302-307.
74. Giovannoni G: Management of secondary-progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004, 18: 653-669.
75. Goeb J-L, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garre JB: Psychiatric side effects of interferon-(beta) in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry* 2006, 21: 186-193.
76. Goldman MD: New developments in the treatment and management of multiple sclerosis. *J Managed Care Med* 2014, 17: 26-30.
77. Goodin DS, Frohman EM, Garmany J, Halper J, Likosky WH, Lublin FD et al.: Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology and the MS council for clinical practice guidelines. *Neurology* 2002, 58: 169-178.
78. Goodin DS, Ebers G, Cutter G, Traboulsee A, Langdon D, Reder AT et al.: Long-term follow-up 20 years after the pivotal interferon beta-1b multiple sclerosis trial. *Journal of the Neurological Sciences* 2009, 285: S118-S119.
79. Gottesman MH, Friedman-Urevich S: Interferon beta-1b (betaseron/betaferon) is well tolerated at a dose of 500 microg: interferon dose escalation assessment of safety (IDEAS). *Mult Scler* 2006, 12: 271-280.
80. Gross HJ, Watson C: Patient demographics and disease-modifying therapy use in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis in the United States. *Mult Scler* 2014, 20: 206-207.
81. Gupta S, Varadarajulu R, Ganjoo RK: Beta-interferons in multiple sclerosis: a single center experience in India. *Ann Indian Acad Neurol* 2010, 13: 132-135.
82. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey MK: Fatigue characteristics in multiple sclerosis: The North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes* 2008, 6.
83. Hartung H-P, Haas J, Meergans M, Tracik F, Ortler S: Interferon-(beta)1b in multiple sclerosis therapy: More than 20 years clinical experience. *Nervenarzt* 2013, 84: 679-704.
84. Hawker K: Progressive Multiple Sclerosis: Characteristics and Management. *Neurol Clin* 2011, 29: 423-434.
85. Heidenreich F: Therapy with interferon (beta)-1b in secondary progressive multiple sclerosis with relapses after long-standing immunosuppression with Azathioprine. *Aktuel Neurol Suppl* 2012, 39: S37-S39.
86. Hernandez MA, Mora S: Use of the PRIMUS scale to assess quality of life in a Spanish population of multiple sclerosis patients. *Neurologia* 2013, 28: 340-347.
87. Inglese M, Van Waesberghe JHTM, Rovaris M, Beckmann K, Barkhof F, Hahn D et al.: The effect of interferon (beta)-1b on quantities derived from MT MRI in secondary progressive MS. *Neurology* 2003, 60: 853-860. **(Brak adekwatnych punktów końcowych)**
88. Jacques F, Gaboury I, Christie S, Grand'Maison F: Combination therapy of interferon Beta-1b and tacrolimus: a pilot safety study. *Mult Scler Int* 2012, 2012: 935921.
89. Jeffery DR, Chepuri N, Durden D, Burdette J: A pilot trial of combination therapy with mitoxantrone and interferon beta-1b using monthly gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Mult Scler* 2005, 11: 296-301.
90. Jones JL, Coles AJ: New treatment strategies in multiple sclerosis. *Exp Neurol* 2010, 225: 34-39.
91. Kargiotis O, Paschali A, Messinis L, Papathanasopoulos P: Quality of life in multiple sclerosis: Effects of current treatment options. *Int Rev Psychiatry* 2010, 22: 67-82.
92. Kleinschnitz C, Bittner S, Meuth S: Long-term development under treatment with interferon (beta)-1b and cardiac comorbidity. *Aktuel Neurol Suppl* 2009, 36: S231-S232.
93. Kreisler A, De SJ, Stojkovic T, Delisse B, Combelles M, Verier A et al.: Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction. *Acta Neurol Scand* 2003, 107: 154-157.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

94. Kulakowska A, Bartosik-Psujek H, Hozejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z: Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - A multicentre pilot study. *Neurol Neurochir Pol* 2010, 44: 443-452.
95. Lily O, McFadden E, Hensor E, Johnson M, Ford H: Disease-specific quality of life in multiple sclerosis: the effect of disease modifying treatment. *Mult Scler* 2006, 12: 808-813.
96. Loleit V, Biberacher V, Hemmer B: Current and future therapies targeting the immune system in multiple sclerosis. *Curr Pharm Biotechnol* 2014, 15: 276-296.
97. Loma I, Heyman R: Multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment. *Curr Neuropharmacol* 2011, 9: 409-416.
98. Lu C, Zhang X, Cui L, Xu X, Radue E, Wang L et al.: Evaluation of efficacy, safety and tolerability of interferon beta-1b in patients of Chinese origin with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010, 16: 272.
99. Lv C, Zhang XH, Cui LY, Xu XH, Radue EW, Wang LR et al.: Evaluation of efficacy safety and tolerability of interferon beta 1b in patients of Chinese origin with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2009, 285: S115.
100. Marziniak M, Meuth S: Current Perspectives on Interferon Beta-1b for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Adv Ther* 2014, 31: 915-931.
101. Mohr DC, Goodkin DE, Masuoka L, Dick LP, Russo D, Eckhardt J et al.: Treatment adherence and patient retention in the first year of a Phase-III clinical trial for the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999, 5: 192-197.
102. Molyneux PD, Brex PA, Fogg C, Lewis S, Middleditch C, Barkhof F et al.: The precision of T1 hypointense lesion volume quantification in multiple sclerosis treatment trials: a multicenter study. *Mult Scler* 2000, 6: 237-240. **(Brak adekwatnych punktów końcowych)**
103. Molyneux PD, Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Barkhof F, Filippi M et al.: The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000, 123: 2256-2263. **(Brak adekwatnych punktów końcowych)**
104. Molyneux PD, Barker GJ, Barkhof F, Beckmann K, Dahlke F, Filippi M et al.: Clinical-MRI correlations in a European trial of interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Neurology* 2001, 57: 2191-2197. **(Brak adekwatnych punktów końcowych)**
105. Narayanan S, Khan H, Gabriele S, White J: Disease burden among patients with secondary progressive multiple sclerosis currently using disease modifying treatments in Europe union and the United States. *Value Health* 2013, 16: A628.
106. Nikfar S, Abdollahi M, Rahimi R: Efficacy and tolerability of interferon-beta in all type of multiple sclerosis. *Value Health* 2010, 13: A388.
107. Ontaneda D, Hyland M, Cohen JA. Multiple sclerosis: New insights in pathogenesis and novel therapeutics. *Annual Review of Medicine* 63, 389-404. 2012.
108. Panitch H, Applebee A: Treatment of walking impairment in multiple sclerosis: An unmet need for a disease-specific disability. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12: 1511-1521.
109. Plosker GL: Interferon-(beta)-1b: A review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011, 25: 67-88.
110. Polman C, Kappos L, White R, Dahlke F, Beckmann K, Pozzilli C, Thompson A, Petkau J, Miller D, for the European Study Group in Interferon β-1b in Secondary Progressive MS. Neutralizing antibodies during treatment of secondary progressive MS with interferon β-1b. *Neurology* 2003; 60: 37-43. **(Brak adekwatnych punktów końcowych)**
111. Polman CH, Kappos L, Dahlke F, Graf R, Beckmann K, Bogumil T, Pozzilli C, Thompson AJ, and the European Study Group on Interferon Beta-1b in SPMS. Interferon beta-1b treatment does not induce autoantibodies. *Neurology* 2005; 64: 996-1000. **(Brak adekwatnych punktów końcowych)**
112. Pozzilli C, Schweikert B, Ecarl U, Czekalla J, Oentrich W: Factors influencing adherence, quality of life and depression symptoms in multiple sclerosis patients. *J Neurol* 2011, 258: S95.
113. Razazian N, Shokrian N, Bostani A, Moradian N, Tahmasebi S: Study of fatigue frequency and its association with sociodemographic and clinical variables in patients with multiple sclerosis. *Neurosciences* 2014, 19: 38-42.
114. Reder A, Goodin D, Ebers G, Cutter G, Kremenutzky M, Oger J et al.: Clinical outcomes for interferon-beta-1b versus placebo, 21 years following randomisation. *Mult Scler* 2011, 17: S220-S221.
115. Rice GPA, Ebers G, Fredrikson S, Tesser F, Filippini G: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
116. Rich SR, Coleman IC, Cook R, Hum DS, Johnson B, Maves T et al.: Stepped-care approach to treating MS: a managed care treatment algorithm. *J Manag Care Pharm* 2004, 10: S26-S32.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

117. Romero-Lopez J, Seijo-Martinez M, Del C, V, Amigo-Jorrin MC, Arias M, Cortes-Laino JA et al.: [Experience in the treatment of multiple sclerosis with interferon beta in Galicia]. *Rev Neurol* 2003, 37: 1001-1004.
118. Rommer PS, Stuve O: Management of secondary progressive multiple sclerosis: prophylactic treatment-past, present, and future aspects. *Curr Treat Options Neurol* 2013, 15: 241-258.
119. Safic J, Martinovic A, Coric L: Multiple sclerosis treatment. *Farm Glas* 2014, 70: 467-487.
120. Saguil A, Farnell E: Multiple sclerosis: A primary care perspective. *Am Fam Phys* 2014, 90: 644-652.
121. Schenk LK: Development into a secondary progressive course as an indication for a switch of prophylactic treatment to interferon (beta)-1b. *Aktuel Neurol Suppl* 2012, 39: S29-S30.
122. Sczesny-Kaiser M, Schwenkreis P: Synergism of Interferon B-1 and fumaric Acid? *Aktuel Neurol Suppl* 2009, 36: S284-S286.
123. Sidorenko T, Boyko A, Gusev E: Adherence to long-term treatment in MS: Socio-demographic and disease-related factors. *Mult Scler* 2010, 16: S316.
124. Sidorenko T, Boyko A, Gusev E: Adherence to long-term treatment in MS: Role of depression, anxiety and other psychological factors. *Mult Scler* 2010, 16: S164.
125. Smith B, Carson S, Fu R, McDonagh M, Dana T, Chan BKS et al.: 2010.
126. Sormani MP, Bruzzi P, Beckmann K, Wagner K, Miller DH, Kappos L, Filippi M, for the European Study Group on Interferon Beta-1b in Secondary Progressive MS. MRI metrics as surrogate endpoints for EDSS progression in SPMS patients treated with INF β-1b. *Neurology* 2003; 60: 1462-1466. **(Brak adekwatnych punktów końcowych)**
127. Sormani MP, Bruzzi P, Beckmann K, Kappos L, Miller DH, Polman C et al.: The distribution of magnetic resonance imaging response to interferon(beta)-1b in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005, 252: 1455-1458. **(Brak adekwatnych punktów końcowych)**
128. Sormani MP, Rovaris M, Comi G, Filippi M: A reassessment of the plateauing relationship between T2 lesion load and disability in MS. *Neurology* 2009, 73: 1538-1542. **(Brak adekwatnych punktów końcowych)**
129. Thompson AJ, Kappos L, Polman CH, Pozzilli C, Dahlke E: Interferon beta-1b delays progression of disability in secondary progressive multiple sclerosis: final results of the european multicentre study. *Mult Scler* 1998, 4: 392. **(Abstract)**
130. Tilbery CP, Mendes MF, Santos De Oliveira BE, Thomaz RB, Kelian GR: Immunomodulatory treatment in multiple sclerosis: Experience at a Brazilian center with 390 patients. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2006, 64: 51-54.
131. Tortorella P, Lagana MM, Saresella M, Tavazzi E, Preti MG, Ricci C et al.: Determinants of disability in multiple sclerosis: An immunological and MRI study. *BioMed Res Int* 2014, 2014.
132. Trojano M, Paolicelli D, Zimatore GB, De RF, Fuiani A, Di ME et al.: The IFNbeta treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy. *Neurol Sci* 2005, 26 Suppl 4: S179-S182.
133. Twork S, Nippert I, Scherer P, Haas J, Pohlau D, Kugler J: Immunomodulating drugs in multiple sclerosis: Compliance, satisfaction and adverse effects evaluation in a German multiple sclerosis population. *Curr Med Res Opin* 2007, 23: 1209-1215.
134. Waubant E, Yukusic S, Gignoux L, Dubief FD, Achit I, Blanc S et al.: Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology* 2003, 61: 184-189.
135. Weber MS, Menge T, Lehmann-Horn K, Kronsbein HC, Zettl U, Sellner J et al.: Current treatment strategies for multiple sclerosis - efficacy versus neurological adverse effects. *Curr Pharm Des* 2012, 18: 209-219.
136. Wingerchuk DM, Carter JL: Multiple sclerosis: Current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc* 2014, 89: 225-240.
- Badanie wyłączone (opcje “dodatkowe”)**
137. Nadeau SE: Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: Results of the MIMS trial. *Neurology* 2006, 66: 1457-1458.
138. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Brochet B et al.: Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methyprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997, 62: 112-118.
139. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D’Andrea F, Bastianello S, Trojano M et al.: Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997, 244: 153-159.
140. Sormani MP, Stubinski B, Cornelisse P, Rocak S, Li D, De Stefano N: Magnetic resonance active lesions as individual-level surrogate for relapses in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2010, 17(5): 541-549.

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

141. Wu X, Dastidar P, Kuusisto H, Ukkonen M, Huhtala H, Elovaara I. Increased disability and MRI lesions after discontinuation of IFNβ-1a in secondary progressive MS. *Acta Neurol Scand* 2005, 112: 242-247.

SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu.....	23
Tabela 2. Zestawienie pierwotnych badań klinicznych włączonych do zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.....	35
Tabela 3. Charakterystykabadań włączonych do analizy: EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004.....	41
Tabela 4. Przepływ pacjentów w badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004.....	44
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań: EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004.....	45
Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004.....	46
Tabela 7. Charakterystyka interwencji (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	48
Tabela 8. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej ; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	51
Tabela 9.Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR) w populacji ITT; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	54
Tabela 10. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR); INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	54
Tabela 11. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	55
Tabela 12. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności dla populacji pacjentów z SPMS z rzutami (w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania); INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998).....	56
Tabela 13. Oszacowane prawdopodobieństwa nieosiągnięcia progresji EDSS≥7; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998).....	57
Tabela 14. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS≥7); INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998).....	57
Tabela 15.Średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS względem baselinewraz z obliczoną różnicą średnich zmian; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	58
Tabela 16. Średni roczny wskaźnik rzutów ogółem wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	59
Tabela 17. Średni roczny wskaźnik rzutów dla 1, 2 i 3 roku wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998).....	59
Tabela 18. Średni roczny wskaźnik ciężkich lub umiarkowanych rzutów (ARR _{CU}) wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004).....	60
Tabela 19. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu wraz z podaną istotnością statystyczną; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	61
Tabela 20. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans niewystąpienia rzutu; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	61
Tabela 21. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich lub umiarkowanych rzutów; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	62
Tabela 22. Roczna analiza MRI: Bezwzględne i procentowe średnie zmianyTLV względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich zmian; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998) [].....	64
Tabela 23.Roczna analiza MRI: Bezwzględne i procentowe średnie zmiany powierzchni zmian względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich zmian dla okresu do 3 lat; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004).....	65
Tabela 24. Roczna analiza MRI: kumulacyjna średnia liczba nowych lub powiększających się zmian względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich ; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998) [].....	65
Tabela 25.Liczby, odsetki i ilorazy szans wystąpienia/niewystąpienia aktywnych zmian w obrazie T2 zależnym MRI; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998).....	66
Tabela 26.Średnia liczba nowych aktywnych zmian w obrazie MRI; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	66
Tabela 27. Średnia liczba i % zmniejszenie się nowych zmian wzmacnianych gadolinem w obrazie MRI; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	67
Tabela 28. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998 [17]).....	68

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 29. Ocena jakości życia wg SIP: średnia liczba punktów początkowa, końcowa, zmiana liczby punktów względem baseline wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998).....	69
Tabela 30. Ocena jakości życia wg SIP: średnia zmiana liczby punktów względem baseline wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych dla subpopulacji z potwierdzoną progresją i bez potwierdzonej progresji niepełnosprawności; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998).....	70
Tabela 31. Ocena jakości życia wg MSQLI: średnia zmiana liczby punktów względem baseline wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004).....	70
Tabela 32. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności/progresji choroby; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	71
Tabela 33. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	75
Tabela 34. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zgonu; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	76
Tabela 35. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 2,5\%$ pts co najmniej w jednej z grup; INFB-1b+INFB-1b (BSA-adjusted) vs PL (NA-SPMS 2004).....	77
Tabela 36. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	79
Tabela 37. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia leukopenii i powiększenia węzłów chłonnych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	83
Tabela 38. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998).....	85
Tabela 39. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia bólu mięśni, wzmożonego napięcia, kurczu nóg i bezsenności; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	85
Tabela 40. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia bólu brzucha; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004).....	87
Tabela 41. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wysypki; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998).....	87
Tabela 42. Różnice średnich zmian w zakresie oceny depresji (BDI) względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004).....	87
Tabela 43. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń parametrów laboratoryjnych; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004).....	88
Tabela 44. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Rio 2007).....	91
Tabela 45. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Rio 2007).....	91
Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Rio 2007).....	92
Tabela 47. Liczby i odsetki pacjentów oraz obliczony przez autorów badania hazard względny wystąpienia progresji niepełnosprawności; INFB-1b (Rio 2007).....	93
Tabela 48. Częstość występowania działań niepożądanych potencjalnie lub prawdopodobnie związanych ze stosowaniem produktu Betaferon® w oparciu o ChPL [8].	95
Tabela 49. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Li 2014).....	99
Tabela 50. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Li 2014).....	99
Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Li 2014).....	100
Tabela 52. Charakterystyka interwencji (Li 2014).....	100
Tabela 53. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania leczenia (Li 2014).....	101
Tabela 54. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (Li 2014).....	101
Tabela 55. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane AEs (Li 2014).....	101
Tabela 56. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Rio 2007).....	102
Tabela 57. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Rio 2007).....	102
Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Rio 2007).....	102
Tabela 59. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły przerwania leczenia (Rio 2007).....	104
Tabela 60. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane AEs (Rio 2007).....	104
Tabela 61. Charakterystyka badania włączonego do analizy (La Mantia 2006).....	105

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 62. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (<i>La Mantia 2006</i>).....	105
Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (<i>La Mantia 2006</i>)	106
Tabela 64. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane AEs (<i>La Mantia 2006</i>).....	107
Tabela 65. Wyniki analizy dla zbieżnych punktów końcowych z zakresu skuteczności dla porównań INFB-1v vs PL (<i>EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004</i>) i MTX vs PL (<i>MIMS 2002</i>).....	114
Tabela 66. Wyniki analizy dla zbieżnych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa dla porównań INFB-1v vs PL (<i>EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004</i>) i MTX vs PL (<i>MIMS 2002</i>).....	116
Tabela 67. Wyniki analizy pośredniej; IFNB-1a vs INFB-1a (<i>EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004; SPECTRIMS 2001</i>).....	118
Tabela 68. Podsumowanie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) wraz z uzasadnieniem.....	130
Tabela 69. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla interferonu beta-1b.....	135
Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla interferonu beta-1b.....	136
Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie Cochran dla interferonu beta-1b.....	138
Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla interferonu beta-1b.....	139
Tabela 73. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie CRD dla mitoksantronu.....	141
Tabela 74. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie PubMed dla mitoksantronu.....	143
Tabela 75. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochran dla mitoksantronu.....	146
Tabela 76. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase dla mitoksantronu.....	149
Tabela 77. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie CRD dla interferonu beta-1a (Rebif).....	151
Tabela 78. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie PubMed dla interferonu beta-1a (Rebif).....	152
Tabela 79. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase dla interferonu beta-1a (Rebif).....	153
Tabela 80. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochran dla interferonu beta-1a (Rebif).....	154
Tabela 81. Ocena wiarygodności badania <i>EU-SPMS 1998</i>	159
Tabela 82. Ocena wiarygodności badania <i>NA-SPMS 2004</i>	159
Tabela 83. Ocena wiarygodności badania <i>MIMS 2002</i>	160
Tabela 84. Ocena wiarygodności badania <i>SPECTRIMS 2001</i>	160
Tabela 85. Charakterystyka badania włączonego do analizy: <i>MIMS 2002</i>	161
Tabela 86. Przepływ pacjentów w badaniu <i>MIMS 2002</i>	163
Tabela 87. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>MIMS 2002</i>	163
Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania <i>MIMS 2002</i>	164
Tabela 89. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>MIMS 2002</i>	164
Tabela 90. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; MTX vs PL (<i>MIMS 2002</i>).....	166
Tabela 91. Liczby i odsetki pacjentów oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności; MTX vs PL (<i>MIMS 2002</i>).....	166
Tabela 92. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności; MTX vs PL (<i>MIMS 2002</i>).....	167
Tabela 93. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego; MTX vs PL (<i>MIMS 2002</i>).....	167
Tabela 94. Zmiany w liczbie punktów EDSS pomiędzy wartością mierzoną po 24 miesiącach terapii a wartością wyjściową; MTX vs PL (<i>MIMS 2002</i>).....	168
Tabela 95. Roczny wskaźnik rzutów (obliczony dla dwóch lat terapii łącznie); MTX vs PL (<i>MIMS 2002</i>).....	168
Tabela 96. Czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu MS; MTX vs PL (<i>MIMS 2002</i>).....	168
Tabela 97. Liczba i odsetek pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutów choroby przez 24 miesiące; MTX vs PL (<i>MIMS 2002</i>).....	169
Tabela 98. Średnia zmiana dla nowych zmian w obrazie na skan względem wartości wyjściowych; MTX vs PL (<i>MIMS 2002</i>).....	169

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 99. Średnia liczba aktywnych zmian w obrazie na skan w okresie 24 miesięcy; MTX vs PL (MIMS 2002).....	170
Tabela 100. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zmiany wzmacniane gadolinem w obrazie MRI oraz ilorazy szans wystąpienia tych zmian w obrazie MRI; MTX vs PL (MIMS 2002).....	170
Tabela 101. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania/leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności/progresji choroby; MTX vs PL (MIMS 2002).....	171
Tabela 102. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zaburzeń ogólnych; MTX vs PL (MIMS 2002).....	172
Tabela 103. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego; MTX vs PL (MIMS 2002).....	172
Tabela 104. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń serca; MTX vs PL (MIMS 2002).....	173
Tabela 105. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit; MTX vs PL (MIMS 2002).....	173
Tabela 106. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; MTX vs PL (MIMS 2002).....	174
Tabela 107. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń skóry i tkanki podskórnej; MTX vs PL (MIMS 2002).....	174
Tabela 108. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń nerek i dróg moczowych; MTX vs PL (MIMS 2002).....	175
Tabela 109. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń układu rozrodczego i piersi; MTX vs PL (MIMS 2002).....	175
Tabela 110. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń parametrów laboratoryjnych; MTX vs PL (MIMS 2002).....	176
Tabela 111. Charakterystyka badania włączonego do analizy: SPECTRIMS 2001.....	177
Tabela 112. Przepływ pacjentów w badaniu SPECTRIMS 2001.....	179
Tabela 113. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania SPECTRIMS 2001.....	179
Tabela 114. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania SPECTRIMS 2001.....	180
Tabela 115. Charakterystyka interwencji w badaniu SPECTRIMS 2001.....	181
Tabela 116. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	181
Tabela 117. Hazard względny czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	182
Tabela 118. Roczny wskaźnik rzutów na osobę; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	183
Tabela 119. Czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu MS; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	183
Tabela 120. Ciężkie lub umiarkowane rzuty na osobę/rocznie, średnia; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	183
Tabela 121. Zmiana powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI; IFNB-1a vs PL (Li 2001).....	184
Tabela 122. Bezwzględna zmiana powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI; IFNB-1a vs PL (Li 2001).....	184
Tabela 123. Procentowa zmiana powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI; IFNB-1a vs PL (Li 2001).....	184
Tabela 124. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zgonu; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	185
Tabela 125. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania ogółem; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	185
Tabela 126. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	186
Tabela 127. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu progresji choroby; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	186
Tabela 128. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	186
Tabela 129. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	187
Tabela 130. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń krwi i układu chłonnego; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	187
Tabela 131. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń psychicznych; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	188

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej.

Tabela 132. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zaburzeń parametrów laboratoryjnych; IFNB-1a vs PL (SPECTRIMS 2001).....	188
Tabela 133. Ocena heterogeniczności badań porównujących IFNB-1b, IFNB-1a oraz MTX z placebo: EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004; MIMS 2002 oraz SPECTRIMS 2001	190
Tabela 134. Hazard względny czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności; IFNB-1a vs INFB-1a (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004; SPECTRIMS 2001)	195
Tabela 135. Średnie ARR wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie przez PL)	196
Tabela 136. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans wystąpienia zdarzenia; INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie przez PL).....	197
Tabela 137. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpiło przerwanie badania ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie przez PL).....	197
Tabela 138. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpiło przerwanie leczenia ogółem wraz z obliczonym ilorazem szans; INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie przez PL).....	198
Tabela 139. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpiło przerwanie leczenia z powodu progresji choroby wraz z obliczonym ilorazem szans; INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie przez PL)	199
Tabela 140. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpiło przerwanie leczenia z powodu AEs wraz z obliczonym ilorazem szans; INFB-1b vs INFB-1a (pośrednie przez PL).....	200
Tabela 141. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpiły objawy grypopodobne wraz z obliczonym ilorazem szans; INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie przez PL).....	201
Tabela 142. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpiła leukopenia wraz z obliczonym ilorazem szans; INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie przez PL)	202
Tabela 143. Liczby i odsetki pacjentów wśród których wystąpiły próby samobójcze wraz z obliczonym ilorazem szans; INFB-1b vs INFB-1a (porównanie pośrednie przez PL).....	202
Tabela 144. Kryteria Cook'a.....	208
Tabela 145. Opis skali Jadad.....	208
Tabela 146. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	209

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła progresja niepełnosprawności; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	56
Wykres 2. Metaanaliza (<i>fixed effects WMD</i>) średnich zmian liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowych w okresie do 3 lat; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	58
Wykres 3. Metaanaliza (<i>fixed effects WMD</i>) średniego rocznego wskaźnika rzutu ogółem w okresie do 3 lat; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	60
Wykres 4. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których nie wystąpiły rzuty; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	62
Wykres 5. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub umiarkowane rzuty; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	63
Wykres 6. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie ogółem; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	73
Wykres 7. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	73
Wykres 8. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności/progresji choroby; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	74
Wykres 9. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy przerwali badanie ogółem; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	76
Wykres 10. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił zgon; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	77
Wykres 11. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły objawy grypopodobne; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	81
Wykres 12. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły dreszcze; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	82
Wykres 13. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	82
Wykres 14. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	83
Wykres 15. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła leukopenia; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	84
Wykres 16. Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły bóle mięśni; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004).....	86
Wykres 17. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interferonu beta-1b (QUOROM):.....	156
Wykres 18. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla mitoksantronu (QUOROM):.....	157
Wykres 19. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla interferonu beta-1a (QUOROM):.....	158