

**ANALIZA KLINICZNA  
Z ELEMENTAMI PROBLEMU DECYZYJNEGO**

**INTERFERON BETA W DŁUGOTERMINOWYM LECZENIU  
RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI  
STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

Wersja 1.0

**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 27 stycznia 2014

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Biogen Idec Poland Sp. z o.o**  
ul. Poleczki 35  
02-822 Warszawa


Zamawiającego reprezentował:

Cezary Głogowski  
Head of Public Affairs

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel analizy.....	12
1.2. Uzasadnienie celu analizy.....	12
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>13</b>
2.1. Populacja docelowa .....	13
2.2. Definicja.....	13
2.3. Epidemiologia.....	13
2.4. Etiopatogeneza .....	17
2.5. Przebieg, rokowanie i historia naturalna choroby .....	17
2.6. Kryteria rozpoznania .....	19
2.7. Leczenie.....	21
2.7.2. Wytyczne praktyki klinicznej.....	23
2.8. Monitorowanie choroby i ocena jakości życia pacjentów.....	27
2.9. Aktualny status refundacyjny interferonów beta .....	28
2.9.1. Leki refundowane w Polsce .....	28
2.9.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA.....	30
<b>3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>32</b>
3.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	32
3.2. Określenie problemu decyzyjnego.....	33
3.2.1. Populacja docelowa .....	33
3.2.2. Interwencja.....	33
3.2.3. Komparatory.....	33
3.2.4. Punkty końcowe .....	33
3.2.5. Podsumowanie.....	34
<b>4. INTERWENCJE .....</b>	<b>35</b>
4.1. Interferon beta 1a i.m. (Avonex®).....	35
4.2. Interferon beta 1a s.c. (Rebif®).....	36
4.3. Interferon beta 1b (Betaferon®, Extavia®) .....	37
<b>5. METODYKA .....</b>	<b>39</b>

5.1.	Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej.....	39
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	39
5.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy.....	39
5.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	40
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	40
5.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	41
5.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej.....	42
5.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji.....	42
5.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	43
5.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	44
5.5.	Analiza statystyczna wyników.....	44
5.5.1.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	44
5.6.	Ocena siły dowodów naukowych.....	44
<b>6.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH.....</b>	<b>45</b>
6.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	45
6.2.	Charakterystyka badań dotyczących długoterminowej oceny klinicznej IFN $\beta$ .....	48
6.3.	Charakterystyka badań dotyczących oceny klinicznej poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	50
<b>7.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ.....</b>	<b>53</b>
7.1.	Wyniki długoterminowej oceny klinicznej IFN $\beta$ .....	53
7.1.1.	Rzuty.....	53
7.1.2.	Ocena stopnia niepełnosprawności za pomocą skali EDSS.....	53
7.1.3.	Progresja choroby.....	55
7.1.4.	Przejęcie choroby w postać SPMS.....	56
7.1.5.	Działania niepożądane.....	57
7.1.6.	Zgony.....	58
7.1.7.	Jakość życia.....	59
7.1.8.	Podsumowanie.....	59
7.2.	Wyniki długoterminowej oceny klinicznej poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	60
7.2.1.	Rzuty.....	60
7.2.2.	Ocena stopnia niepełnosprawności za pomocą skali EDSS.....	64
7.2.3.	Progresja choroby.....	67
7.2.4.	Utrata pacjentów z badania ogółem.....	68
7.2.5.	Utrata pacjentów z badania z powodu progresji choroby.....	69
7.2.6.	Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności.....	70
7.2.7.	Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych.....	70

7.2.8. Działania niepożądane.....	71
7.2.9. Zgony.....	74
7.2.10. Podsumowanie.....	75
<b>8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>78</b>
8.1. Alerty bezpieczeństwa .....	78
	
8.3. Analiza bezpieczeństwa w oparciu o dane literaturowe .....	82
<b>9. OPRACOWANIA WTÓRNE .....</b>	<b>84</b>
<b>10. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>86</b>
<b>11. DYSKUSJA .....</b>	<b>88</b>
<b>12. OGRANICZENIA.....</b>	<b>93</b>
<b>13. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>94</b>
<b>14. SPIS TABEL .....</b>	<b>108</b>
<b>15. ANEKS .....</b>	<b>110</b>
15.1. Definicje punktów końcowych .....	110
15.2. Wzór formularza do ekstrakcji wyników z badań klinicznych.....	111
15.3. Formularze oceny wiarygodności badań .....	112
15.3.1. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali zaproponowanej przez NICE.....	112
15.3.2. Skala NOS dla badań kliniczno-kontrolnych .....	112
15.3.3. Skala NOS dla badań kohortowych.....	113
15.4. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	115
15.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	120
15.8. Ocena wiarygodności.....	144
15.9. Badania w toku.....	147
15.10. Przyczyny wykluczenia badań z analizy.....	147

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAN</b>	Amerykańska Akademia Neurologii ( <i>American Academy of Neurology</i> )
<b>ABN</b>	Brytyjskie Towarzystwo Neurologiczne ( <i>Association of British Neurologists</i> )
<b>AEs</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>ALAT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine aminotransferase</i> )
<b>ASAT</b>	Aminotransferaza asparaginowa ( <i>Aspartate transaminase</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs Technologies in Health</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności; przedział, w obrębie którego z przyjętym prawdopodobieństwem (zwykle 95%) znajduje się dany parametr populacji (np. średnia) ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CIS</b>	Klinicznie izolowany zespół ( <i>Clinically isolated syndrome</i> )
<b>CSF</b>	Płyn mózgowo-rdzeniowy ( <i>Cerebrospinal fluid</i> )
<b>EDSS</b>	Skala uszkodzeń układu nerwowego Kurtzkego ( <i>Expanded Disability Status Scale</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMSP</b>	Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego ( <i>European Multiple Sclerosis Platform</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HR</b>	Ryzyko względne ( <i>Hazard Ratio</i> )

<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IFN<math>\beta</math></b>	Interferon beta
<b>i.m.</b>	Domięśniowo ( <i>Intramuscular</i> )
<b>IS</b>	Wynik (różnica) istotny statystycznie
<b>MIU</b>	Milion jednostek międzynarodowych
<b>MRI</b>	Obrazowanie rezonansem magnetycznym ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>N</b>	Liczebność próby w badaniu klinicznym / liczba pacjentów w grupie
<b>n</b>	Liczba pacjentów ze zdarzeniem
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NHS Scotland</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>The National Health Service Scotland</i> )
<b>NMSS</b>	Narodowe Towarzystwo ds. Stwardnienia Rozsianego ( <i>National Multiple Sclerosis Society</i> )
<b>NOS</b>	Skala oceny badań nierandomizowanych ( <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> )
<b>NS</b>	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie ( <i>Not Significant</i> )
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>p</b>	prawdopodobieństwo
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PPMS</b>	Pierwotnie przewlekłe postępujące stwardnienie rozsiane ( <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
<b>PSUR</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego ( <i>Periodic Safety Update Report</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )

<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>RRMS</b>	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego ( <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i> )
<b>SAEs</b>	Ciężkie działania niepożądane ( <i>Serious adverse events</i> )
<b>s.c.</b>	Podskórnice ( <i>Subcutaneous</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>Short Form 36</i> )
<b>SM</b>	Stwardnienie rozsiane ( <i>Multiple Sclerosis</i> )
<b>SPMS</b>	Wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane ( <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VAS</b>	Wizualna Skala Analogowa ( <i>Visual Analogue Scale</i> )



## STRESZCZENIE

### ■ Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii interferonem beta (IFN $\beta$ ) trwającej dłużej niż 5 lat w porównaniu z terapią trwającą do 5 lat u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) oraz porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta 1a podawanego domięśniowo (IFN $\beta$ -1a i.m.) z pozostałymi preparatami IFN $\beta$ .

### ■ Metodyka analizy

Analiza efektywności została przeprowadzona w oparciu o wyniki długookresowych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeszukano elektroniczne bazy danych (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library i inne). Selekcja na wszystkich etapach dokonywana była przez dwóch analityków pracujących niezależnie. Poszukiwano badań randomizowanych i obserwacyjnych, ukierunkowanych na ocenę IFN $\beta$  względem braku leczenia w co najmniej 5-letnim horyzoncie czasowym, a także na porównanie różnych czasów stosowania IFN $\beta$ . Ponadto poszukiwano badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .

Oceniano punkty końcowe związane z roczną liczbą rzutów choroby, oceną stopnia niepełnosprawności za pomocą skali EDSS, wystąpieniem progresji choroby, progresją choroby do postaci przewlekle postępującej, utratą pacjentów z badania, wystąpieniem działań niepożądanych oraz zgonu.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 13 369 publikacji. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 262 publikacje oraz dodatkowo 5 pozycji z referencji. Łącznie 20 badań klinicznych (26 publikacji) spełniło kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej. Nie odnaleziono badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do analizy. Do analizy klinicznej ukierunkowanej na długoterminową ocenę skuteczności IFN $\beta$  włączono 6 obserwacyjnych badań klinicznych (ASSURANCE, Carmona 2008, Ebers 2009, Shirani 2012, Trojano 2006, Trojano 2007). Łącznie wzięło w nich udział 6791 pacjentów z RRMS, których średni wiek w momencie rozpoznania choroby wynosił od 26,2 do 38,2 roku, a średni czas stosowania IFN $\beta$  wahał się od 1,5 do 12,1 roku. Ponadto w wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 14 prób klinicznych dotyczących efektywności klinicznej poszczególnych interferonów beta (IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1a s.c., IFN $\beta$ -1b), w których łącznie wzięło udział 3382 pacjentów.

### ■ Wyniki długoterminowej oceny klinicznej IFN $\beta$

Wykazano, że stosowanie IFN $\beta$  przez średnio 5,3 roku, a także przez okres od 2 do 4 lat w porównaniu z leczeniem trwającym krócej niż 2 lata związane było z istotną statystycznie redukcją:

- średniej liczby rzutów odpowiednio o 38% (CI<sub>95%</sub> [18%, 52%]) u chorych leczonych 2–4 lat i 81% (CI<sub>95%</sub> [73%, 86%]) u leczonych >4 lata,

- ryzyka progresji odpowiednio o 22% (CI<sub>95%</sub> [2%, 38%]) u chorych leczonych 2–4 lat i 77% (CI<sub>95%</sub> [70%, 83%]) u leczonych >4 lata.

Na podstawie odnalezionych badań stwierdzono istotną statystycznie przewagę IFN $\beta$  stosowanego średnio przez 12,1 roku nad IFN $\beta$  stosowanym przez średnio 6,4 roku w odniesieniu do:

- średniego wyniku w skali EDSS (4,4 vs 5,7; p = 0,011),
- średniej zmiany wyniku EDSS (2,3 vs 3,3; p = 0,011),
- odsetka pacjentów z EDSS  $\geq$  6 (32% vs 62%; p = 0,007),
- odsetka pacjentów z EDSS  $\geq$  7 (9% vs 33%; p = 0,008),

Ponadto wykazano istotną statystycznie przewagę IFN $\beta$  stosowanego przez medianę czasu wynoszącą 5,6 roku w porównaniu z historyczną grupą kontrolną nie otrzymującą leczenia w odniesieniu do czasu do progresji choroby (73 vs 37 mies.; p = 0,002).

Wykazano także istotne statystycznie różnice w obszarze jakości życia, na korzyść pacjentów stosujących IFN $\beta$  średnio przez 12,1 roku nad IFN $\beta$  stosowanym przez średnio 6,4 roku, w odniesieniu do:

- zdrowia fizycznego (53,0 vs 27,7; p < 0,001),
- ograniczeń związanych ze zdrowiem fizycznym (46,0 vs 27,8; p < 0,05),
- ogólnej percepcji zdrowia (64,0 vs 51,4; p < 0,05),
- aktywności towarzyskiej (83,9 vs 68,0; p < 0,05).

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Wystąpienie działań niepożądanych oceniano tylko w jednym badaniu włączonym do analizy (Ebers 2009), w którym mediana ekspozycji na interferon beta 1b wynosiła 7,9 roku. W grupie stosującej IFN $\beta$ -1b przez ostatnie dwa lata okresu obserwacji, w porównaniu z grupą pacjentów niestosujących w tym czasie IFN $\beta$ -1b odsetek pacjentów z reakcją w miejscu wkłucia był znamienne wyższy niż w grupie kontrolnej (81,2% vs 43,4%; p < 0,0001). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic odnośnie do pozostałych działań niepożądanych.

### ■ Wyniki porównawczej oceny klinicznej IFN $\beta$ -1a i.m. z pozostałymi preparatami IFN $\beta$

Redukcja średniej rocznej liczby rzutów w grupach IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b oraz IFN $\beta$ -1a s.c. wynosiła: w 1. roku leczenia: odpowiednio 63%, 67% oraz 58%, natomiast w 5. roku leczenia odpowiednio 81%, 86% oraz 79%. W żadnym z ocenianych punktów czasowych (od 1. do 5. roku) nie podano informacji na temat istotności statystycznej różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami IFN $\beta$ .

Średnia zmiana nasilenia stopnia niepełnosprawności mierzona w skali EDSS po 4–6 latach leczenia wynosiła od 0,2 do 1,01 pkt. u pacjentów leczonych IFN $\beta$ -1a i.m., od 0,5 do 1,1 pkt. u osób otrzymujących IFN $\beta$ -1b oraz 0,3 do 1,1 pkt. w przypadku stosowania IFN $\beta$ -1a s.c. W jednym z badań wykazano istotną statystycznie przewagę IFN $\beta$ -1a i.m. nad IFN $\beta$ -1b u pacjentów leczonych > 6 lat odnośnie do średniej zmiany wyniku EDSS. We wszystkich badaniach odsetek pacjentów z progresją SM (wzrost EDSS  $\geq$  1 pkt) był porównywalny.

Wykazano istotną statystycznie przewagę IFN $\beta$ -1a i.m. nad IFN $\beta$ -1b pod względem:

- średniej zmiany wyniku EDSS (0,2 vs 1,1; p < 0,05) po 6 latach leczenia,
- utraty pacjentów z badania ogółem (6% vs 19%; p < 0,05) po 6 latach leczenia,

- utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych:
  - w 4-letnim okresie obserwacji (14% vs 30%; RR = 0,45 CI<sub>95%</sub> [0,23; 0,89]),
  - w 5-letnim okresie obserwacji (3% vs 15%; RR = 0,17 CI<sub>95%</sub> [0,05; 0,59]),
  - w 6-letnim okresie obserwacji (1% vs 6%; RR = 0,21 CI<sub>95%</sub> [0,08; 0,55]).

W grupie leczonej IFNβ-1a i.m. wyższy był odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu braku skuteczności niż w grupie IFNβ-1b, jednakże w żadnym badaniu różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy IFNβ-1a i.m a IFNβ-1a s.c. w żadnym z analizowanych punktów końcowych dotyczących utraty z badania (tj. ogółem, z powodu działań niepożądanych, jak również z powodu braku skuteczności). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności był wyższy w grupie IFNβ-1a i.m niż w grupie IFNβ-1a s.c., a różnica pomiędzy grupami znajdowała się na granicy istotności statystycznej (RR = 1,55 [0,99; 2,44]).

W grupie IFNβ-1a i.m istotnie statystycznie częściej występowały bóle głowy w porównaniu z grupą IFNβ-1b, natomiast w grupie IFNβ-1b i IFNβ-1a s.c. częściej raportowano przypadki reakcji w miejscu wkłucia. Nie stwierdzono istotnych różnic odnośnie do występowania pozostałych działań niepożądanych.

#### ■ Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Dane dotyczące oceny ryzyka nowotworów w trakcie terapii IFNβ-1a pochodzące z PSUR oraz opracowań dedykowanych temu zagadnieniu wskazały na brak związku pomiędzy stosowaniem tego leku a wzrostem ryzyka rozwoju nowotworów.

#### ■ Wnioski

Długoterminowe (≥5 lat) stosowanie interferonu beta związane jest z uzyskiwaniem istotnych statystycznie i klinicznie korzyści mierzonych zarówno redukcją liczby rzutów, jak również opóźnieniem stopnia niepełnosprawności. Efektywność rzeczywista preparatów interferonu beta 1a podawanego domięśniowo, interferonu beta 1b oraz interferonu beta 1a podawanego podskórnie wydaje się porównywalna, a drobne różnice obserwowane w odniesieniu do pojedynczych punktów końcowych wydają się mieć niewielkie znaczenie kliniczne.

## 1. WSTĘP

### 1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii interferonem beta (IFN $\beta$ ) trwającej dłużej niż 5 lat w porównaniu z terapią trwającą do 5 lat u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) oraz porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta 1a podawanym domięśniowo (IFN $\beta$ -1a i.m) z pozostałymi preparatami IFN $\beta$  (IFN $\beta$ -1a s.c. i IFN $\beta$ -1b).

### 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), na które zapadają najczęściej ludzie młodzi między 30. a 40. rokiem życia. SM stanowi jedną z głównych przyczyn postępującej niepełnosprawności wśród młodych dorosłych. Rzutowo-remisyjna postać choroby występuje u około 80% pacjentów z SM.

Terapię pierwszego rzutu RRMS stanowi IFN $\beta$  oraz octan glatirameru. Leki te modyfikują przebieg choroby, poprzez zmniejszenie częstości rzutów i wydłużenie czasu remisji, a przez to spowolnienie postępu niepełnosprawności. Terapię pierwszej linii, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, powinno się stosować tak długo jak jest skuteczna i dobrze tolerowana. [1, 2] Istnieje wiele dowodów naukowych potwierdzających długoterminową (ponad 5-letnią) skuteczność takiej terapii. [3]

W Polsce terapia IFN $\beta$  jest finansowana obecnie ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” [4], przy czym maksymalny czas terapii, zgodnie z zapisami programu, nie może przekroczyć 5 lat. Chorzy, niezależnie od skuteczności terapii, decyzją administracyjną po 5 latach leczenia przestają spełniać kryteria do dalszej refundacji leczenia. W zdecydowanej większości przypadków prowadzi to do odstawienia terapii, co najczęściej skutkuje nasileniem choroby i szybkim rozwojem niepełnosprawności.

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci dorośli z RRMS.

### 2.2. Definicja

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). [5]

Demielinizacja jest patologicznym procesem polegającym na uszkodzeniu i rozpadzie osłonek mielinowych włókien nerwowych, powodującym powstawanie w OUN zmian ogniskowych nazywanych plakami. Może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Demielinizacja pierwotna, o nieustalonym jednoznacznie patomechanizmie, nie powoduje zmian w samej komórce nerwowej, natomiast upośledza funkcję przewodzenia impulsów nerwowych, co w rezultacie powoduje powstanie objawów ubytkowych. Z kolei demielinizacja wtórna, wynikająca z działania na tkankę nerwową czynników toksycznych, niedokrwienia lub zapalenia, prowadzi zarówno do uszkodzenia osłonki mielinowej, jak i całego neuronu, oraz powstania odczynu zapalnego w tkance otaczającej. [5]

### 2.3. Epidemiologia

Stwardnienie rozsiane jest najczęstszą przyczyną nieurazowej niepełnosprawności w grupie młodych dorosłych. Szacuje się, że na świecie choruje około 9 mln osób, z czego tylko u 3 mln choroba jest rozpoznana. Zachorowalność na stwardnienie rozsiane stale wzrasta. [6]

Analogicznie do większości chorób autoimmunologicznych, SM częściej dotyczy kobiet. Ocenia się, iż stanowią one około 75–80% chorych, a częstość zachorowania w stosunku do mężczyzn wzrasta wraz z wiekiem. Najwyższą zachorowalność odnotowuje się w 3–5 dekadzie życia, choć zdarzają się zachorowania zarówno wśród dzieci i młodzieży, jak również u osób w wieku podeszłym. Szacuje się, że około 3–18% wszystkich przypadków SM rozpoznawanych jest przed ukończeniem 18 roku życia. W tym przedziale wiekowym stwierdza się również wzrost zachorowalności dziewczynek w stosunku do chłopców wraz z wiekiem (tj. zbliżaniem się do wieku pokwitania). [5–7]

Według danych epidemiologicznych chorobowość SM charakteryzuje również nierównomierny rozkład w zależności od rasy oraz lokalizacji geograficznej – dominuje rasa biała i strefy klimatu chłodnego

do umiarkowanego. Największą częstość (30–60 na 100 000 mieszkańców) występowania notuje się w krajach środkowej i północnej Europy, północnej części USA oraz południowej części Kanady. Z kolei w krajach tropikalnych czy Japonii chorobowość wynosi 1/100 000 mieszkańców. Stwierdza się ponadto ogniska epidemiczne zachorowań na SM, tj. obszary, na których współczynnik chorobowości wynosi kilkukrotnie więcej niż na terenach przyległych, osiągając poziom 258/100 000 (m.in.: w Finlandii, Danii, we Włoszech, Chorwacji, Francji, Kanadzie, USA oraz na Orkadach i Szetlandach).

Pod względem chorobowości na SM Polska znajduje się w grupie krajów wysokiego ryzyka. Odnalezione dane wskazują, że chorobowość na SM w Polsce w zależności od regionu wynosi od 37 do 91 przypadków na 100 tys., jednak ze względu na lokalny charakter dostępnych danych możliwość wnioskowania o chorobowości na SM w skali całego kraju jest ograniczona. [8] W Polsce ogniska epidemiczne opisywane były w południowej części byłego województwa szczecińskiego, gdzie chorobowość sięgnęła 110 przypadków na 100 000 mieszkańców. [5–7, 9]

Zestawienie współczynników chorobowości na SM w poszczególnych regionach w Polsce znajduje się poniżej (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
**Współczynniki chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce [8]**

Publikacja	Region	Chorobowość na 100 tys. ludności
Cendrowski 1954a	Bydgoszcz	43
Cendrowski 1954b	Krosno	37
Fryze 1995	Tczew	75
Łobińska 2001	Lublin	57
Potemkowski 1993	Szczecińskie	55
Potemkowski 2005	Szczecińskie	59
Szpernałowska 2008	Szczecińskie	91
Wender 1965	Wielkopolska	65
Wender 1981	Wielkopolska	45

Oszacowana w ramach projektu Światowej Organizacji Zdrowia i Międzynarodowej Federacji Chorych na Stwardnienie Rozsiane chorobowość na SM w Polsce osiągnęła poziom 120 / 100 tys. ludności, co stanowi ok. 45 tys. osób w skali kraju. Wartość ta nie znajduje swojego odzwierciedlenia w wynikach badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce, w których raportowane wskaźniki chorobowości są średnio dwukrotnie niższe. Pokrywa się ona jednak m.in. z szacunkami dokonanymi we wrześniu 2011 roku przez AOTM, a także ze stanowiskiem Doradczej Komisji Medycznej przy Polskim Towarzystwie Stwardnienia Rozsianego (PTSR), według których na stwardnienie rozsiane obecnie choruje 40–60 tys. osób. [10, 11]

Roczna zapadalność na SM w Polsce szacowana jest w zakresie od 1,43 / 100 tys. do 4,40 / 100 tys. ludności, co w przybliżeniu odpowiada 500–1700 nowym zachorowaniom rocznie. Zestawienie

polskich badań, w których oszacowywano współczynniki zapadalności na SM przedstawiono poniżej (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce [8, 12]

Publikacja	Region	Zapadalność na 100 tys. osób	Okres badania	
Stelmasiak 2004	Lublin	1,70	bd	
		2,16	1993–1995	
	Szczecińskie	2,34	1993	
		1,81	1994	
		2,36	1995	
		2,35	1993–1995	
		1,87	1993	
		2,23	1994	
		Szczecin	2,15	1995
			4,40	1960–1969
Potemkowski 1999	Szczecin	3,13	1970–1979	
		2,64	1980–1986	
		1,43	1987–1992	
		2,70	1960–1969	
Fryze 1996	Tczew	2,70	bd	
Wender 1985	Wie kopolska	3,70	1979–1981	
Potemkowski 2005	Szczecin	2,44	2000–2005	
Wender 1987	Dawne województwa: poznańskie, konińskie, leszczyńskie, kaliskie, piłskie	2,68	1979–1981	

Średni roczny współczynnik umieralności na SM w Polsce w latach 1982–2008 wyniósł 1,22 / 100 tys. ludności. Współczynnik ten był wyraźnie niższy w latach 1996–2008 niż w latach 1982–1995 (1,10 vs. 1,33). Roczne współczynniki dostosowane do płci wskazują na większą umieralność wśród kobiet niż wśród mężczyzn, a średnie ich wartości w latach 1982–2008 wynoszą odpowiednio 1,36 / 100 tys. kobiet oraz 1,07 / 100 tys. mężczyzn. [13] Szczegółowe wartości współczynników umieralności na SM w Polsce w latach 1982–2008 przedstawiono poniżej (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
Umieralność na SM w Polsce w latach 1982–2008 [13]

Rok	Przeciętne roczne surowe współczynniki umieralności na SM	Przeciętne roczne dostosowane do płci współczynniki umieralności na SM wśród mężczyzn	Przeciętne roczne dostosowane do płci współczynniki umieralności na SM wśród kobiet
1982	1,41	1,37	1,46
1985	1,36	1,37	1,35

Rok	Przeciętne roczne surowe współczynniki umieralności na SM	Przeciętne roczne dostosowane do płci współczynniki umieralności na SM wśród mężczyzn	Przeciętne roczne dostosowane do płci współczynniki umieralności na SM wśród kobiet
1986	1,44	1,29	1,57
1987	1,28	1,09	1,48
1988	1,38	1,25	1,50
1990	1,36	1,26	1,54
1991	1,42	1,26	1,57
1992	1,26	1,10	1,41
1993	1,23	1,02	1,44
1994	1,26	0,98	1,48
1995	1,24	1,07	1,39
1996	1,29	1,19	1,38
1997	0,92	0,90	0,96
1998	0,85	0,77	0,93
1999	1,19	1,09	1,29
2000	1,13	0,92	1,33
2001	1,19	1,00	1,37
2002	1,16	0,98	1,33
2003	1,11	0,84	1,37
2004	0,98	0,85	1,10
2007	1,14	0,92	1,34
2008	1,15	0,91	1,37
<b>1982–1995</b>	<b>1,33 (0,078)<sup>a</sup></b>	<b>1,19 (0,139)<sup>a</sup></b>	<b>1,47 (0,072)<sup>a</sup></b>
<b>1996–2008</b>	<b>1,10 (0,130)<sup>a</sup></b>	<b>0,94 (0,118)<sup>a</sup></b>	<b>1,25 (0,171)<sup>a</sup></b>
<b>1982–2008</b>	<b>1,22 (0,158)<sup>a</sup></b>	<b>1,07 (0,178)<sup>a</sup></b>	<b>1,36 (0,170)<sup>a</sup></b>

a) Średnia (SD).

Liczba dorosłych osób chorujących na RRMS w Polsce jest trudna do określenia ze względu na brak dobrego rejestru chorych. Szacuje się, że liczba ta może wynosić nawet kilkadziesiąt tysięcy. Zgodnie z oszacowaniami ekspertów około 16 tysięcy osób (43 / 100 tys. osób) mogłoby stosować leczenie immunomodulujące w Polsce. Jednakże liczba pacjentów spełniających kryteria finansowania leczenia w ramach programu lekowego jest zdecydowanie mniejsza. Na podstawie danych sprzedażowych przedstawionych w komunikatach Departamentu Gospodarki Lekami NFZ oszacowano, że średnia liczba rocznych terapii lekami immunomodulującymi, a więc szacunkowa liczba pacjentów realnie leczonych w 2014 roku w Polsce, wynosić będzie około 6000. [14]



## 2.4. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza SM nie jest do końca poznana, jednak nie ma wątpliwości, iż podstawowym procesem patologicznym jest demielinizacja neuronów. Proces demielinizacji zapoczątkowany zostaje przez niejednoznacznie określony czynnik etiologiczny, prowadzący do rozwinięcia się nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej oraz uszkodzenia i zniszczenia osłonek mielinowych aksonów. Równocześnie z procesami demielinizacji uczynnieniu ulegają procesy naprawcze, pośredniczone przez komórki aktywnego oligodendrogleju. Jednak w tym przypadku remielinizacja ma charakter niepełny, a dodatkowo z czasem zdolność ta ulega upośledzeniu, co klinicznie odpowiada niepełnym remisjom po kolejnych rzutach i postępującemu charakterowi SM. [15, 16]

Proces chorobowy u osób predysponowanych może zostać zapoczątkowany przez czynniki immunologiczne, genetyczne, infekcyjne lub środowiskowe, mogące stanowić białkowy antygen. Wobec faktu, iż u około 1/3 chorych wystąpienie SM może być poprzedzone poinfekcyjnym lub poszczepiennym zapaleniem mózgu, za najbardziej prawdopodobne przyjmuje się, że czynnikiem inicjującym jest wystąpienie infekcji bakteryjnej (*Chlamydomphila pneumoniae*) lub wirusowej (HHV-6, EBV, MSR/HERV-W). Pozostałe potencjalne czynniki to białka mieliny lub antygeny powierzchniowe neuronów. [15, 16]

Najpopularniejsza dotychczas koncepcja autoimmunologiczna mówi, iż czynnik środowiskowy lub infekcyjny powoduje T-zależną odpowiedź immunologiczną, skierowaną przeciwko białkom osłonki mielinowej. Wydaje się jednak, iż wobec złożonego obrazu klinicznego choroby procesy autoimmunologiczne są istotnym, ale nie jedynym mechanizmem jej rozwoju, a ich największy udział wiąże się z postacią rzutowo-remisyjną SM (RRMS). W aktualnych doniesieniach coraz częściej wskazuje się na istotny udział odpowiedzi zapalnej, za czym przemawia fakt niepełnej korelacji pomiędzy stopniem zmian w OUN a rozwojem objawów neurologicznych, zwłaszcza w postaciach SM o bardziej agresywnym przebiegu. [7, 15–17]

## 2.5. Przebieg, rokowanie i historia naturalna choroby

Najbardziej charakterystycznym objawem, poprzedzającym rozwój SM w 40% przypadków, jest pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, objawiające się jednostronnym pogorszeniem ostrości wzroku, ubytkiem w centralnej części pola widzenia po tej stronie, zaburzeniem percepcji kolorów oraz bólem gałki ocznej, nasilającym się przy odwodzeniu. [18]

W początkowym okresie choroby najczęściej dominują objawy czuciowe (parestezje, przeczulica, niedoczulica), często występujące w postaci rzutów obejmujących zmiennie różne segmenty tułowia i kończyn górnych. Stosunkowo często spotyka się też objawy uszkodzenia dróg piramidowych, takie jak wzmożone napięcie mięśniowe oraz niedowłady kończyn, i w konsekwencji – spadek sprawności ogólnej chorego. [5, 18, 19]

Rzut choroby jest to nasilenie objawu już istniejącego lub wystąpienie nowego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej jeden punkt w skali EDSS.

W okresie zaawansowanych zmian neurologicznych zwiększa się częstość i nasilenie wymienionych powyżej zaburzeń, a dodatkowo dołączają się objawy zespołu mózdkowego (ataksja, dysmetria, dysartria, drżenia głowy, zawroty głowy), zaburzenia wzroku (osłabienie ostrości, podwójne widzenie, oczopląs), artykulacji (mowa skandowana), czynności płciowych, oddawania moczu i stolca, jak również zaburzenia funkcji poznawczych (pamięć, uwaga, myślenie abstrakcyjne, szybkość przetwarzania informacji) i psychicznych (nieadekwatność, depresja). Badania neuropsychologiczne wykazały, iż deficyty poznawcze dotyczą nawet 60% chorych z SM i są zwykle bardziej nasilone w postaci przewlekle postępującej. [5, 18, 19]

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów, rozróżniamy następujące postacie:

- rzutowo-remisyjną (*Relapsing-Remitting MS, RRMS*),
- pierwotnie postępującą (*Primary Progressive MS, PPMS*),
- wtórnie postępującą (*Secondary Progressive MS, SPMS*), rozwijającą się w przebiegu RRMS,
- postępującą z nakładającymi się rzutami. [5]

Ponadto istnieją warianty SM, charakteryzujące się gorszym niż postać klasyczna rokowaniem. Należą do nich:

- postać Marburga, czyli wariant choroby ciężki, szybko postępujący (w ciągu kilku dni lub kilku tygodni), prowadzący do niepełnosprawności łącznie ze zgonem na tle niedowładu czterokończynowego, z zajęciem ośrodka oddechowego w pniu mózgu.
- neuropatia Devica, od postaci typowej odróżniająca się lokalizacją ognisk demielinizacji w rdzeniu kręgowym; typowo występuje zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego; 30% chorych w krótkim czasie umiera z powodu zajęcia ośrodka oddechowego i wystąpienia zaburzeń oddychania, u pozostałych przebieg choroby ma najczęściej charakter rzutowo-remisyjny. [5]

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRMS może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępująca) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objawów neurologicznych i stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego. [5, 18]

Obserwacja klinicznego przebiegu choroby wykazała, iż u 25% chorych ma on charakter łagodny. Płeć żeńska, przebieg rzutowo-remisyjny, zachorowanie w młodszym wieku oraz wystąpienie zapalenia nerwu wzrokowego lub zaburzeń czucia jako pierwszych objawów choroby stanowią korzystne

czynniki rokownicze. Z kolei objawy wynikające z zajęcia mózdzku, pnia mózgu i dróg piramidowych, częste rzuty choroby, krótkie okresy remisji oraz niepełne ustąpienie objawów po pierwszym rzucie stanowią silne, niekorzystne czynniki rokownicze utrwalenia niepełnosprawności oraz rozwinięcia się wtórnie postępującej postaci choroby. [20]

## 2.6. Kryteria rozpoznania

Do chwili obecnej nie istnieje test ani pojedyncze badanie diagnostyczne, pozwalające na rozpoznanie SM. Podstawowe znaczenie ma wykazanie rozsianych w czasie (wieloczasowość) i w miejscu (wieloogniskowość) uszkodzeń układu nerwowego. Rozpoznanie stawiane jest w oparciu o zespół danych klinicznych i wyników badań obrazowych. [5] Aktualnie podstawę rozpoznania SM stanowią kryteria McDonalda z roku 2001, których modyfikację opublikowano w 2005 (Tabela 4) oraz w 2010 roku (Tabela 5). Wyniki badania rezonansu magnetycznego oceniane są obecnie wg kryteriów MAGNIMS, które znacząco zwiększają rolę rezonansu magnetycznego w rozpoznaniu SM. [21]

W Polsce zarówno przy rozpoznaniu SM, jak i kwalifikowaniu pacjentów do leczenia w ramach Programu Lekowego wykorzystywane są kryteria McDonalda w modyfikacji z 2005 roku. Wieloczasowość w rozumieniu kryteriów z roku 2005 oznacza, iż w okresie 3 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych SM w MRI widoczna jest  $\geq 1$  zmiana wzmacniająca się po podaniu gadolinu, o innej lokalizacji niż wskazywałyby na to objawy kliniczne, lub stwierdzenie w obrazie MRI zmian T2-zależnych w badaniu wykonanym  $\geq 30$  dni od wystąpienia objawów. Z kolei wieloogniskowość oznacza, iż w wykonanym badaniu stwierdzana jest  $\geq 1$  zmiana zlokalizowana podkomorowo,  $\geq 1$  zmiana umiejscowiona podnamiotowo i  $\geq 3$  zmiany o średnicy  $> 3$  mm położone przykomorowo. Zmiany w rdzeniu kręgowym są równoważne zmianom podnamiotowym. [22]

Wieloogniskowość w rozumieniu kryteriów z roku 2010 oznacza, iż występuje  $\geq 1$  zmiana T2 w  $\geq 2$  z 4 obszarów uznawanych za charakterystyczne dla SM (okołokorowych, przykomorowych, podnamiotowych i w rdzeniu kręgowym). U pacjentów z zespołami chorobowymi dotyczącymi pnia mózgu lub rdzenia kręgowego, zmiany w obrębie rdzenia kręgowego nie są brane pod uwagę przy ustalaniu całkowitej ilości zmian. Wieloczasowość oznacza, iż w badaniu MRI widoczne są nowe zmiany T2 w porównaniu z wynikami wcześniejszego MRI, przy czym kryteria nie definiują minimalnego czasu jaki powinien upłynąć pomiędzy wykonywaniem kolejnych badań obrazowych. Kryterium wieloczasowości może być spełnione również w przypadku, gdy spełnione jest kryterium wieloogniskowości i obecne są równocześnie zmiany po wzmocnieniu gadolinem, jak i zmiany T2, niezależne od gadolinu w lokalizacji charakterystycznej dla SM. W przypadku pacjentów, u których widoczny jest tylko jeden typ zmian, w celu potwierdzenia wieloczasowości konieczne jest wystąpienie nowego zdarzenia klinicznego lub wykazanie obecności zmian innego typu. [21]

Według aktualnie obowiązujących kryteriów wyróżniamy trzy rodzaje rozpoznania:

- stwardnienie rozsiane (spełnione kryteria i brak lepszego wyjaśnienia dla obserwowanych objawów klinicznych)

- nie-stwardnienie rozsiane (niespełnione kryteria, istnieje lepsze wytłumaczenie dla obserwowanych objawów niż SM)
- możliwe stwardnienie rozsiane (podejrzenie SM, ale nie wszystkie kryteria spełnione). [21]

W aktualnej nomenklaturze nie została uwzględniona postać klinicznie pewnego SM i SM popartego badaniami laboratoryjnymi, jak to miało miejsce we wcześniejszych kryteriach.

**Tabela 4.**  
**Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonald'a z 2005 roku [5, 22]**

Objawy kliniczne	Zmiany w badaniach dodatkowych wymagane do rozpoznania choroby
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 rzuty choroby</li> <li>• 2 ogniska uszkodzenia w badaniu przedmiotowym (wskazujące na obecność <math>\geq 2</math> plak)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niekonieczne</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 rzuty choroby</li> <li>• 1 ognisko uszkodzenia w badaniu przedmiotowym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w MRI zmiany rozsiane w przestrzeni lub</li> <li>• <math>\geq 2</math> zmiany w obrazie MRI</li> <li>• badanie CSF wskazujące na obecność prązków oligoklonalnych lub</li> <li>• oczekiwanie na kolejny rzut</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 rzut choroby</li> <li>• 2 ogniska uszkodzenia w badaniu przedmiotowym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany rozsiane w czasie w MR lub drugi rzut choroby</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 rzut choroby</li> <li>• 1 ognisko uszkodzenia w badaniu przedmiotowym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w MRI zmiany rozsiane w przestrzeni lub</li> <li>• <math>\geq 2</math> zmiany</li> <li>• badanie CSF wskazujące na obecność prązków oligoklonalnych lub zmiany rozsiane w czasie w MRI</li> </ul>
Postępujące objawy wskazujące na SM	Dodatni wynik badania CSF oraz zmiany rozsiane w przestrzeni, wykazane poprzez: <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność <math>\geq 9</math> zmian w obrazie T2 w mózgu lub <math>\geq 2</math> zmian w rdzeniu lub 4–8 zmian w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu</li> <li>• nieprawidłowy zapis VEP i 4–8 zmian w T2 w mózgu lub <math>&lt; 4</math> zmiany w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu</li> <li>• zmiany rozsiane w czasie, wykazane w MRI,</li> <li>• stopniowa progresja w ciągu roku</li> </ul>

**Tabela 5.**  
**Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonald'a z 2010 roku [21]**

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane wymagane do rozpoznania choroby
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> rzuty choroby</li> <li>• klinicznie udowodniona obecność <math>\geq 2</math> zmian lub 1 zmiany i wcześniejszego ataku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> rzuty choroby</li> <li>• klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany</li> </ul>	Wieloogniskowość rozumiana jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> zmiana T2 w <math>\geq 2</math> z 4 obszarów charakterystycznych dla SM lub</li> <li>• oczekiwanie na kolejny rzut wskazujący na zajęcie innego obszaru OUN</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 rzut choroby</li> <li>• klinicznie udowodniona obecność <math>\geq 2</math> zmian</li> </ul>	Wieloczasowość rozumiana jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• równoczesna obecność bezobjawowych zmian gadolino-zależnych i gadolino-niezależnych bez względu na ramy czasowe lub</li> <li>• nowa zmiana/y T2 i/lub gadolino-zależna na kolejnym MRI, niezależnie od czasu pomiędzy jednym i drugim badaniem lub</li> <li>• oczekiwanie na kolejny rzut</li> </ul>

Objawy kliniczne	Dodatkowe dane wymagane do rozpoznania choroby
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 rzut choroby</li> <li>• klinicznie udowodniona obecność 1 zmiany (zespół izolowany klinicznie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wieloogniskowość i wieloczasowość rozumiane jak powyżej</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postępujące objawy neurologiczne wskazujące na SM</li> </ul>	<p>Wystąpienie progresji choroby w ciągu 1 roku (ustalonej pro- lub retrospektywnie) oraz 2 z 3 poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udowodniona wieloogniskowość w obrębie mózgu – <math>\geq 1</math> zmiana T2 w obszarach charakterystycznych dla SM</li> <li>• Udowodniona wieloogniskowość w obrębie rdzenia kręgowego – <math>\geq 2</math> zmiany T2 na jego obszarze</li> <li>• Pozytywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego (obecność prązków oligoklonalnych i/lub podniesiony poziom IgG)</li> </ul>

Przypadki rozpoznania niejednoznacznych klinicznie wymagają weryfikacji w badaniach dodatkowych, do których zaliczamy:

- obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI); ocena obecności, charakteru i lokalizacji ognisk demielinizacji w obrazach PD-zależnych i T2-zależnych,
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) – wykluczenie zakażenia i procesu nowotworowego oraz poszukiwanie zmian typowych dla SM (wzrost stężenia białka i prąжки oligoklonalne w elektroforezie, wzrost stężenia IgG, pleocytoza),
- badania potencjałów wywołanych (VEP), potwierdzających obecność ognisk demielinizacji i zaburzeń czucia,
- badanie okulistyczne pod kątem obecności lub przebycia zapalenia nerwu wzrokowego. [5, 23]

## 2.7. Leczenie

Stosowane w przypadku SM leczenie można podzielić na trzy zasadnicze składowe:

- leczenie rzutu choroby, mające na celu zminimalizowanie uszkodzeń neurologicznych w trakcie zaostrzenia,
- leczenie modyfikujące przebieg choroby, którego celem jest zmniejszenie częstości rzutów i wydłużenie czasu remisji, a przez to spowolnienie postępu niepełnosprawności,
- leczenie objawowe polegające na łagodzeniu objawów choroby, takich jak: ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych, spastyczność oraz zaburzenia psychiczne. [5]

### Leczenie rzutu choroby

W łagodzeniu przebiegu rzutu choroby stosowane są glikokortykosteroidy. Według wytycznych NICE z 2003 roku oraz aktualnych wytycznych European Federation of Neurological Societies w przypadku wystąpienia rzutu SM należy jak najszybciej włączyć dożylnie lub doustnie metylprednizolon w dawce 500–1000 mg (a przy podaży doustnej do 2000 mg) na dobę przez 3 do 5 dni. Nie zaleca się jednak przedłużonego (powyżej 3 tygodni) lub zbyt częstego (częściej niż 3 razy w roku) stosowania glikokortykosteroidów. Mechanizm ich działania polega na zahamowaniu syntezy i uwalniania mediatorów zapalenia oraz hamowaniu syntezy przeciwciał i komponentów C9 dopełniacza, co

powoduje normalizację subpopulacji limfocytów T i szybszą remisję objawów. Inne stosowane steroidy to prednizon i deksametazon. [5, 24, 25]

### **Leczenie modyfikujące przebieg choroby**

Do grupy leków wpływających na przebieg choroby, tj. zmniejszających częstość rzutów, zaliczamy preparaty immunosupresyjne i immunomodulujące, które wpływają na jeden z zasadniczych uznanych mechanizmów patogenetycznych SM.

Według aktualnych zaleceń w tej grupie lekami pierwszego rzutu są preparaty immunomodulujące, charakteryzujące się korzystniejszym profilem odległych działań niepożądanych w porównaniu z lekami immunosupresyjnymi. Zaliczamy do nich preparaty dostępne od początku lat 90., tj. interferon beta 1a, interferon beta 1b i octan glatirameru. Nowsze leki – natalizumab i fingolimod zalecane są w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii interferonami i/lub octanem glatirameru, a także w I linii w przypadku szybko postępującej postaci RRMS. Natalizumab jest monoklonalnym przeciwciałem przeciwko podjednostce  $\alpha 4$  integryny, natomiast fingolimod jest modulatorem receptora dla sfingozyno-1-fosfatazy, wpływającym na zmniejszenie ilości krążących limfocytów poprzez ich sekwestrację w tkance limfatycznej, zaliczanym do selektywnych leków immunosupresyjnych. [26, 27]

Wskazaniem do włączenia leków immunomodulujących jest aktywne SM, co oznacza, iż w okresie ostatnich 2–3 lat wystąpiły przynajmniej 2 rzuty choroby. Takie postępowanie – jak wykazano – oprócz zmniejszenia częstości rzutów wpływa na poprawę rokowania poprzez zmniejszenie zmian zanikowych w mózgu i lepszy efekt terapeutyczny możliwy do uzyskania na wczesnych etapach choroby. [20, 25]

Leki modyfikujące przebieg choroby, należące do grup immunosupresyjnych (mitoksantron, metotreksat, azatiopryna), stosowane są tylko w szczególnych sytuacjach, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta. Zwykle są to chorzy z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami, pomimo leczenia immunomodulującego. [24, 25]

Stosowanie któregośkolwiek z leków immunomodulujących lub immunosupresyjnych wymaga ścisłego monitorowania pacjenta, co obejmuje regularne wykonywanie badań, takich jak morfologia krwi i ocena funkcji wątroby (raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy, a następnie co 3 miesiące) oraz ocena czynności tarczycy (raz w roku). Ponadto, w przypadku osób w okresie rozrodczym, konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji. [5, 20, 25, 28]

Obecnie stosowane strategie terapeutyczne pozwalają na zmniejszanie częstości rzutów SM oraz na opóźnienie powstawania nowych ognisk demielinizacyjnych w mózgu, a w konsekwencji spowolnienie rozwoju choroby i związanej z nią niepełnosprawności. Żaden z leków immunomodulujących nie pozwala jednak na zatrzymanie progresji choroby, a jedynie zwolnienie i złagodzenie jej przebiegu. Dodatkową trudnością w leczeniu SM w przypadku stosowania leków immunomodulujących jest możliwość tworzenia się w organizmie pacjenta przeciwciał neutralizujących stosowane leki, a przez to osłabiających odpowiedź. [7, 28]

## Leczenie objawowe

Leczenie objawowe dostosowane jest do istniejących dolegliwości. W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni, leczenie farmakologiczne obejmuje miorelaksanty (tizanidyna), pochodne benzodiazepiny (diazepam, klonazepam, tetrazepam) oraz leki zwiotczające mięśnie (dantrolen i toksyna botulinowa). Ponadto, w wybranych przypadkach, bywa stosowane leczenie inwazyjne, polegające na dokanałowym podaniu leków, przecięciu korzeni przednich rdzenia kręgowego oraz chemicznej neurelizie nerwów obwodowych. W leczeniu bólu stosowane są leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, gabapentyna), przeciwdepresyjne (imipramina) oraz zwiotczające mięśnie (baklofen), natomiast w przypadku zaburzeń czynności fizjologicznych, seksualnych i zaburzeniach psychicznych terapia zależna jest od rodzaju dolegliwości. [5]

Poza metodami farmakologicznymi niezwykle istotną rolę w leczeniu SM odgrywa specjalistyczna, kompleksowa i systematyczna rehabilitacja. Pozwala ona na zmniejszenie niekorzystnych efektów choroby, poprawę funkcjonalności pacjenta oraz poprawę parametrów wydolności, a tym samym lepszy ostateczny wynik prowadzonego leczenia i dłuższe utrzymanie sprawności przez pacjenta. [29]

### 2.7.2. Wytyczne praktyki klinicznej

Poniżej przedstawiono aktualne zalecenia terapeutyczne w leczeniu RRMS u dorosłych pacjentów, obowiązujące w Polsce i na świecie na podstawie wytycznych praktyki klinicznej, publikowane przez specjalistyczne towarzystwa naukowe oraz instytucje publiczne (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w RRMS

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
<b>AAN</b> (American Academy of Neurology)	Zalecenia dotyczące terapii modyfikujących przebieg choroby w SM	2002 (2011)	[30, 31]
<b>NMSS</b> (National Multiple Sclerosis Society)	Wytyczne dotyczące postępowania w SM	2008	[1]
	Wytyczne dotyczące terapii RRMS	2004	[24, 32]
<b>NICE</b> (National Institute for Clinical Excellence)	Kryteria opracowane przez Brytyjskie Towarzystwo Neurologiczne (ABN), które powinni spełniać kandydaci do terapii SM	2009	[2]
	Wytyczne dotyczące stosowania natalizumabu w terapii RRSM	2007 (2010)	[33]
	Wytyczne dotyczące stosowania fingolimodu w terapii RRSM	2012	[26]
<b>EMSP</b> (European Multiple Sclerosis Platform)	Zalecenia dotyczące stosowania terapii immunomodulującej w SM	2008	[27]
<b>Konsensus międzynarodowej grupy ekspertów (Freedman i wsp.)</b>	Stanowisko w sprawie czynników modyfikujących przebieg choroby w SM	2002	[34]



**AAN [30, 31]**

W dokumentach opracowanych przez AAN omówiono zastosowanie leków przeciwzapalnych, immunomodulujących i immunosupresyjnych w leczeniu SM. Główny dokument został opublikowany w 2002 roku, a następnie zaktualizowany w 2011 roku.

W immunomodulującej strategii leczenia RRMS, jako leczenie pierwszego rzutu, wytyczne wskazują interferony beta oraz octan glatirameru. W grupie interferonów wyróżniono: interferon beta-1b (Betaseron) oraz interferon beta-1a (Avonex, Rebif). Zastosowanie interferonów beta, jak wykazano w badaniach, korzystnie wpływa na stan kliniczny pacjentów (zmniejsza liczbę rzutów choroby i opóźnia postęp niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS), a także zmniejsza liczbę zmian w mózgu wykrywanych badaniem MRI. Niektóre badania wskazują, że efekt terapeutyczny interferonu beta jest zależny od dawki i częstotliwości stosowania. Droga podania leku nie ma znaczenia dla skuteczności terapii, może mieć jednak wpływ na wystąpienie określonych działań niepożądanych. Stosowanie interferonu beta jest związane z produkcją przeciwciał neutralizujących NAb w organizmie pacjenta, co może wpływać na osłabienie skuteczności klinicznej leku, jednakże zgodnie z zaleceniami przedstawionymi przez AAN, rutynowe przeprowadzanie pomiaru NAb nie jest wskazane, ze względu na niepewną użyteczność takiego badania.

Innym lekiem immunomodulującym, zalecanym w terapii RRMS, jest octan glatirameru (Copaxone). Preparat ten powoduje spowolnienie postępu niepełnosprawności chorego oraz zmniejsza liczbę zmian neurologicznych wykrywanych w badaniu rezonansowym. Zgodnie z brzmieniem wytycznych każdy pacjent, u którego potwierdzono RRMS, jest kandydatem do terapii interferonem beta czy octanem glatirameru. Wytyczne nie wskazują na preparat uprzywilejowany w wyborze leku I linii. W dokumencie nie podano informacji na temat długości stosowania terapii modulującej przebieg RRMS.

Do innych leków wymienianych w dokumencie AAN, które potencjalnie mogą mieć zastosowanie w terapii RRMS, należą: azatropina, kładrybina, metotreksat czy mitoksantron. Jednakże, ze względu na małą ilość dowodów naukowych dotyczących ich skuteczności i bezpieczeństwa, stosowanie tych preparatów powinno być ograniczone.

**NMSS [1]**

W wytycznych opublikowanych przez amerykańskie Narodowe Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego w 2008 roku sformułowane zostały zalecenia dotyczące terapii modyfikującej przebieg RRMS.

Zgodnie z brzmieniem dokumentu, w terapii RRMS zaleca się stosowanie: interferonów beta, octanu glatirameru, natalizumabu oraz mitoksantronu. Lekami pierwszego rzutu są interferony oraz octan glatirameru. Terapię należy zainicjować w momencie potwierdzonego rozpoznania aktywnego SM o charakterze rzutowo-remisyjnym. Wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania terapii interferonem beta lub octanem glatirameru u pacjentów po przebytych pierwszym rzucie, u których



stwierdzono wysokie ryzyko rozwoju SM. W przypadku niewłaściwej odpowiedzi lub nietolerancji terapii pierwszego rzutu rekomendowaną opcją w kolejnej linii leczenia jest natalizumab. Ponadto wytyczne NMSS wskazują na możliwość zastosowania terapii mitoksantronem, który może być rozważony u wybranej grupy pacjentów z progresją choroby lub w przypadku rozwoju SPMS.

Zgodnie z wytycznymi terapię immunomodulującą przypisaną pacjentowi należy kontynuować bez wyraźnych ograniczeń czasowych. Terapię należy przerwać w sytuacji ewidentnego braku korzyści zdrowotnych z jej otrzymywania, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych lub wprowadzenia na rynek nowych, bardziej skutecznych terapii.

### **NICE [2, 24, 26, 32, 33]**

W świetle rekomendacji NICE z lat 2003/2004 chorzy z RRMS oraz z SPMS (u których rzuty stanowią dominującą kliniczną cechę) są kandydatami do terapii modyfikującej przebieg choroby, finansowanej w Wielkiej Brytanii w oparciu o schemat dzielenia ryzyka (RSS) po spełnieniu kryteriów opracowanych przez Brytyjskie Towarzystwo Neurologiczne (ABN). Zgodnie z dokumentem wydanym przez ABN w 2002 roku i zaktualizowanym w 2009 roku, lekami pierwszego rzutu w terapii RRMS są interferon beta oraz octan glatirameru. Wymienione środki lecznicze mogą być stosowane u pacjentów powyżej 18. roku życia, u których odnotowano przynajmniej dwa rzuty choroby w ciągu ostatnich dwóch lat, oraz którzy są w stanie samodzielnie przemierzyć odcinek o dł. 100 metrów, a maksymalny wynik EDSS nie przekracza 6,5 pkt. W przypadku silnie postępującej choroby alternatywne opcje terapeutyczne mogą stanowić również natalizumab oraz mitoksantron, jednakże z uwagi na profil bezpieczeństwa, ich stosowanie powinno zostać objęte ścisłym monitorowaniem pod kątem możliwości wystąpienia działań niepożądanych.

Ekspertki ABN podkreślają brak możliwości jednoznacznego określenia czasu trwania terapii modulującej RRMS. Decyzja dotycząca przerywania leczenia powinna być podejmowana indywidualnie, przy uwzględnieniu poniższych kryteriów:

- występowanie bardziej agresywnych rzutów o zwiększonej częstotliwości w stosunku do okresu przed zastosowaniem terapii (rozważenie terapii natalizumabem); przerwanie leczenia wydaje się również zasadne w przypadku, gdy częstość i nasilenie rzutów pozostają niezmiennione w stosunku do okresu przed zastosowaniem terapii,
- rozwój SPMS z towarzyszącą niepełnosprawnością znacznego stopnia (EDSS  $\geq 7$  pkt),
- pozytywny wynik testu na przeciwciała neutralizujące NAb, w szczególności gdy występuje w połączeniu z wyżej wymienionymi klinicznymi kryteriami.

Ponadto NICE w nowszych dokumentach, poświęconych pojedynczym technologiom medycznym, w terapii RRMS wymienia również dwa nowe leki – natalizumab i fingolimod, które rekomendowane są w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii interferonami i/lub octanem glatirameru oraz w przypadku szybko postępującej, ciężkiej RRMS.

## EMSP [27]

Dokument EMSP opublikowany w 2008 roku stanowi najaktualniejsze wytyczne opracowane przez międzynarodową grupę ekspertów z krajów europejskich – MSTCG (Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group).

Zgodnie z dokumentem, podstawowymi środkami leczniczymi stosowanymi w terapii SM są interferon beta i octan glatirameru. W leczeniu RRMS obydwie preparaty można traktować równoważnie. W przypadku nietolerancji interferonu beta lub braku skuteczności terapii, wynikającej z obecności przeciwciał neutralizujących, można rozważyć zamianę interferonu beta na octan glatirameru. U pacjentów z RRMS, którzy nie odpowiadają na leczenie lekami immunosupresyjnymi, można wdrożyć leczenie natalizumabem. Zgodnie z wytycznymi terapia natalizumabem może być rozważana jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z ciężką, aktywną postacią RRMS, potwierdzoną przez przynajmniej dwa poważne rzuty choroby w ciągu roku. Jeżeli terapia natalizumabem nie przynosi oczekiwanych efektów zdrowotnych, lekiem kolejnego rzutu wskazywanym w dokumencie EMSP jest mitoksantron. Lekiem ostatniego rzutu wymienionym w wytycznych jest cyklofosfamid.

Wytyczne wskazują, że terapia immunomodulująca danym preparatem powinna być kontynuowana przez taki okres czasu, w którym obserwowane są korzystne efekty terapeutyczne z jednoczesnym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

## Konsensus międzynarodowej grupy ekspertów (Freedman et al. 2002) [34]

W 2002 roku zostało opublikowane oświadczenie międzynarodowej grupy ekspertów, dotyczące terapii modyfikującej przebieg choroby w SM.

Zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w dokumencie terapię należy rozpocząć we wczesnym stadium choroby u pacjentów spełniających kryteria kwalifikujące do leczenia:

- zdiagnozowane SM zgodnie z kryteriami McDonalda,
- postępująca aktywna choroba,
- wystąpienie klinicznie potwierdzonych rzutów choroby.

Lekarz powinien rozważyć zastosowanie jednego z dostępnych preparatów: interferon beta1-a (Avonex, Rebif), interferon beta1-b (Betaseron), octan glatirameru. Terapia powinna być dobrana indywidualnie do potrzeb pacjenta.

U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania IFN $\beta$  i octanu glatirameru, bądź u których wystąpiły działania niepożądane lub nie uzyskano korzyści klinicznej podczas ich stosowania, wytyczne zalecają rozważenie innych leków immunomodulujących, włączając immunosupresanty.

Leczenie powinno być kontynuowane do momentu wystąpienia poważnych działań niepożądanych, braku widocznych efektów leczenia lub pojawienia się nowych, bardziej skutecznych strategii terapeutycznych.

## Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

W leczeniu modulującym przebieg RRMS wszystkie z odnalezionych dokumentów w pierwszej linii leczenia jednoznacznie rekomendują stosowanie interferonów beta lub octanu glatirameru. Zgodnie z brzmieniem dokumentów oba te leki należy traktować równoważnie.

W żadnym z dokumentów nie określono maksymalnego czasu stosowania terapii immunomodulującej. Wskazano jednocześnie, że przerwanie lub modyfikacja leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru powinny nastąpić w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub gdy leczenie przestało przynosić zadowalające efekty terapeutyczne.

## 2.8. Monitorowanie choroby i ocena jakości życia pacjentów

Podstawę monitorowania przebiegu SM stanowi ocena funkcjonalności pacjenta, będącą odzwierciedleniem aktualnego stanu neurologicznego. Dwie najistotniejsze skale to Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego (EDSS) i skala oceny stanu funkcjonalnego (MSCF).

Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego (*Kurtzke's Expanded Disability Status Scale*) stosowana jest w ocenie niepełnosprawności zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Jest to 10-punktowa skala samooceny, w której 0 oznacza brak objawów choroby, a 10 – zgon w wyniku choroby zasadniczej. Wartości pośrednie oznaczają: 0–5,5 – chory chodzi samodzielnie, 6,0–6,5 – chory chodzi, podpierając się z jednej lub z obu stron,  $\geq 7,0$  – chory porusza się na wózku inwalidzkim lub nie opuszcza łóżka. [5]

Drugą, coraz częściej wykorzystywaną, jest 3-stopniowa skala oceny stanu funkcjonalnego (*Multiple Sclerosis Functional Composite*). Obejmuje ona ocenę trzech aspektów – sprawność kończyn dolnych wraz ze zdolnością do samodzielnego poruszania się, sprawność kończyn górnych (zwłaszcza rąk) oraz czynności poznawcze. [5]

Dużą grupę narzędzi do monitorowania SM stanowią metody oceny jakości życia w pełni oddające funkcjonowanie pacjenta w sferze fizycznej, psychicznej i społecznej. Do najczęściej wykorzystywanych skal, w przypadku chorych z SM, zaliczamy Kwestionariusz Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (FAMS), Skalę Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych (MSIS-29), Skalę Ciężkości Zmęczenia (FSS), kwestionariusz SF-36 oraz skalę MSQoL-54. Ponadto, zastosowanie znajduje skala samooceny wyników leczenia farmakologicznego i rehabilitacji (*Patient-Reported Outcomes*, PRO), której element stanowi ocena jakości życia związanej z chorobą (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL).

Skala MSQoL-54 (*Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument*) jest skalą specyficzną dla SM, powstałą na bazie kwestionariusza SF-36 poprzez dodanie kolejnych 18 pytań związanych bezpośrednio z SM. Przedmiotem oceny są: wpływ choroby na życie, ból, energię, funkcje poznawcze

i seksualne, jak również ogólna satysfakcja z jakości życia i sytuacji socjalnej. Skala ta jako jedyna jest chroniona prawami autorskimi, a jej użycie wymaga każdorazowej zgody autorów. [35]

Inną, specyficzną dla SM i często wykorzystywaną skalą jest opracowany w 1996 roku Kwestionariusz Oceny Jakości Życia w Stwardnieniu Rozsianym (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis, FAMS*). Obecnie stosowany jest w wersji składającej się z 44 pytań obejmujących 6 elementów: mobilność, objawy, dobrostan emocjonalny/depresja, poziom satysfakcji, aktywność umysłowa, zmęczenie, dobrostan rodzinny i socjalno-bytowy. Stopień zadowolenia oceniany jest w 5–punktowej skali od „wcale” do „bardzo mocno”, co z kolei odpowiada punktacji od 0 do 4 za każde pytanie. Wyższy wynik świadczy o większym, niekorzystnym wpływie choroby na jakość życia. [35]

Opublikowana w 2001 roku skala *Multiple Sclerosis Impact Scale 29 (MSIS-29)* i jej polska wersja, znana jako Skala Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych, obejmuje zarówno ocenę stanu fizycznego (*MSIS-29 physical*), jak i psychicznego (*MSIS-29 psychological*). Składa się z 29 pytań, z których 20 pierwszych dotyczy stanu fizycznego, a 9 następnych odnosi się do oceny stanu psychicznego. Wynik uzyskiwany w tej skali mieści się w zakresie od 0 do 100 pkt. Wyższe wartości świadczą o gorszej jakości życia. [36]

Kwestionariusz SF-36 (*Medical Outcome Study Short Form 36, MOS – SF-36*) jest standardowym narzędziem do oceny jakości życia w chorobach przewlekłych. Pozwala na całościową samoocenę stanu zdrowia, obejmuje takie elementy jak: wydolność fizyczna, dolegliwości, stan psychiczny i role społeczne. Wyniki przedstawiane są punktowo w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy, a 100 najlepszy stan zdrowia. [37]

Skala Ciężkości Zmęczenia (*Fatigue Severity Scale, FSS*) obejmuje 9 elementów ocenianych w 7–stopniowej skali, a wynik jest średnią arytmetyczną punktacji poszczególnych odpowiedzi. Im wynik wyższy, tym większy wpływ zmęczenia na stan ogólny. Pacjenci z izolowaną depresją uzyskują w teście średnio około 4,5 pkt, natomiast w przypadku zmęczenia w przebiegu SM - 6,5 pkt. [35, 38]

## 2.9. Aktualny status refundacyjny interferonów beta

### 2.9.1. Leki refundowane w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 23 grudnia 2013 roku, interferon beta jest refundowany w Polsce w ramach Programu Lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego”. [4]

Do Programu Lekowego kwalifikowani są pacjenci spełniający poniższe kryteria:

- wiek  $\geq 12$ . r.ż.,
- rozpoznanie RRMS w oparciu o kryteria McDonald'a z 2005 roku, włącznie z badaniami MRI przed i po kontraście,

- uzyskanie co najmniej 15 pkt wg punktowego systemu kwalifikacji, przedstawionego w tabeli poniżej (Tabela 7),
- przedstawienie pisemnej deklaracji współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę.

**Tabela 7.**  
**Punktowy system kwalifikacji do leczenia interferonem beta**

Kryterium	Wartość punktowa	
Czas trwania choroby	0–3 lata	6
	3–6 lat	4
	6–10 lat	2
	>10 lat	1
Postać choroby	Rzutowa bez objawów ubytkowych	5
Liczba rzutów w ostatnim roku	≥ 3	5
	1–2	4
	Brak rzutów	1
Stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia) w skali EDSS – objawy nieznacznie upośledzające układ ruchu (chory samodzielnie chodzący)	0–2	6
	2,5–4	5
	4,5–5	2
	>5	1

Do kryteriów wyłączenia z Programu Lekowego zalicza się:

- nadwrażliwość na interferon beta,
- współtowarzyszącą inną postać choroby,
- ciążę,
- zdekompresowaną niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2x powyżej normy),
- zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozы),
- depresję niepoddającą się leczeniu,
- padaczkę z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu SM,
- przeciwwskazania wymienione w ChPL.

Schemat dawkowania leków w ramach Programu Lekowego jest zgodny z zapisem ChPL i wynosi w przypadku:

- interferonu beta 1a: 22 µg lub 44 µg (s.c.) lub 30 µg (i.m.) w zależności od tolerancji 1 lub 3x w tygodniu,
- interferonu beta 1b: 0,25 mg co drugi dzień (s.c.).

Leczenie w ramach opisywanego programu trwa do 24 miesięcy, z możliwością przedłużenia maksymalnie do 60 miesięcy. Po każdym roku leczenia dokonuje się oceny skuteczności terapii,

a w razie stwierdzenia jej braku następuje zmiana leczenia. Za brak skuteczności terapii uznaje się wystąpienie jednej z wymienionych sytuacji:

- liczba i ciężkość rzutów:
  - $\geq 2$  rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1–2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w  $\geq 4$  układów funkcjonalnych lub
  - 1 ciężki rzut po 6 mies. (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);
- progresja choroby mimo leczenia, tzn. utrzymujące się przez co najmniej 3 mies. pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:
  - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5 pkt,
  - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0 pkt;
- zmiany w badaniu MRI wykonanym po każdym 12 mies., gdy stwierdza się jedno z poniższych:
  - więcej niż jedna nowa zmiana Gd(+),
  - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;
- przejście rzutowo-remisyjnej postaci MS we wtórnie postępującą MS, w skali EDSS  $> 6$  pkt

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia w Polsce preparatami interferonu beta finansowanymi ze środków publicznych są: preparaty interferonu beta 1a (Avonex i Rebif) oraz interferonu beta 1b (Betaferon i Extavia). Szczegółowe informacje dotyczące tych preparatów zestawiono w Tabeli 8.

**Tabela 8.**  
**Preparaty interferonu beta dostępne w Polsce w ramach Programu Lekowego B.29**

Lek	Preparat	Postać	Dawka	Poziom odpłatności
IFN $\beta$ -1a i.m.	Avonex	Roztwór do wstrzykiwań	30 mcg	bezpłatnie
		Roztwór do wstrzykiwań podskórnych	44 $\mu$ g/0,5 ml	bezpłatnie
IFN $\beta$ -1a s.c.	Rebif	Roztwór do wstrzykiwań podskórnych	24 mln j.m./ml	bezpłatnie
		Roztwór do wstrzykiwań podskórnych	8,8 $\mu$ g/0,2 ml; 22 $\mu$ g/0,5 ml	bezpłatnie
IFN $\beta$ 1b	Betaferon	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	250 $\mu$ g/ml	bezpłatnie
	Extavia	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	250 $\mu$ g/ml	bezpłatnie

## 2.9.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych IFN $\beta$  w leczeniu RRMS. W tym celu przeszukano strony AOTM oraz wybranych zagranicznych agencji HTA, działających: w Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Francji (HAS), Australii (PBAC) i Kanadzie (CADTH).

W Polsce Rada Konsultacyjna AOTM w swoim stanowisku 01/2007 w sprawie finansowania ze środków publicznych terapii immunomodulujących w SM uznała, iż stosowanie IFN $\beta$  w leczeniu RRMS jest interwencją o udowodnionej, aczkolwiek niskiej efektywności klinicznej i niskiej

opłacalności. W związku z tym Rada wydała pozytywną rekomendację dla finansowania IFN $\beta$  (produkty: Avonex, Betaferon i Rebif) pod warunkiem ograniczenia kosztów oraz ograniczenia docelowej grupy pacjentów do tych, którzy mogą uzyskać największą korzyść zdrowotną. [39] W 2011 roku Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych. [40] 18 października 2013 roku Prezes AOTM wydał pozytywną opinię w sprawie zasadności przedłużenia okresu stosowania interferonu beta w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu czasu z uwzględnieniem przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach przedmiotowego programu. [41]

Brytyjska agencja NICE na podstawie przeglądu dowodów efektywności klinicznej i kosztowej wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania IFN $\beta$  w leczeniu stwardnienia rozsianego. [42] Pacjenci z RRMS spełniający kryteria opracowane przez brytyjskie stowarzyszenie neurologów ABN mogą stosować IFN $\beta$  w ramach umowy podziału ryzyka pomiędzy płatnikiem publicznym a producentami IFN $\beta$ . [32]

Jedynym ocenianym przez NHS Scotland preparatem spośród IFN $\beta$  w leczeniu RRMS jest IFN $\beta$ -1a i.m. (preparat Avonex), który uzyskał pozytywną rekomendację do ograniczonego stosowania w ramach systemu podziału ryzyka. [43] Również agencje HAS i PBAC wydały pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania ze środków publicznych IFN $\beta$ -1a i.m. w leczeniu RRMS. [44, 45]

IFN $\beta$ -1a s.c. (preparat Rebif) uzyskał pozytywne opinie w sprawie finansowania ze środków publicznych wydane przez CADTH, HAS oraz PBAC. [46–48] Z kolei dla IFN $\beta$ -1b (Betaferon) rekomendacje pozytywne wydały: CADTH oraz HAS. [48, 49]

Analizowane zagraniczne rekomendacje finansowe nie zawierają w swej treści ograniczeń, co do czasu stosowania ocenianych leków. [42–50]

Podsumowanie dotyczące rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
**Rekomendacje finansowe dotyczące zasadności stosowania interferonu beta w leczeniu RRMS**

Lek	Preparat	AOTM	NICE	NHS Scotland	CADTH	HAS	PBAC
IFN $\beta$ -1a i.m.	Avonex	R [39–41]	NR <sup>a</sup> [32, 42]	R [43]	NR [48]	R [44]	R [45]
IFN $\beta$ -1a s.c.	Rebif	R [39–41]	NR <sup>a</sup> [32, 42]	Brak	R [48]	R [46]	R [47]
	Extavia	R [40, 41]	Brak	Brak	Brak	R [50]	Brak

R – rekomenduje; NR – nie rekomenduje;  
a) Pacjenci mogą stosować interferon beta w ramach systemu podziału ryzyka.



### 3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

#### 3.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Niniejsza analiza jest częścią wniosku o przedłużenie okresu finansowania IFN $\beta$  w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Głównym celem analizy jest długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa IFN $\beta$ -1a i.m. u pacjentów z RRMS. Ponadto celem jest ocena efektywności rzeczywistej IFN $\beta$ -1a i.m. oraz porównanie go z pozostałymi dostępnymi w Polsce preparatami IFN $\beta$  (IFN $\beta$ -1a s.c., IFN $\beta$ -1b).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej zalecaną terapią pierwszego rzutu, modulującą przebieg RRMS, jest IFN $\beta$  lub octan glatirameru. Wymienione leki należy traktować równoważnie, a decyzja o tym, który z nich powinien być zastosowany u danego pacjenta powinna być podejmowana indywidualnie. Wytyczne nie określają również, który z preparatów zawierających IFN $\beta$  stanowi opcję preferowaną. Rozpoczęte leczenie I linii, zgodnie z brzmieniem dokumentów, powinno być stosowane tak długo, jak długo utrzymują się korzystne efekty terapeutyczne, a profil bezpieczeństwa leku jest dobrze tolerowany. Żadne z wytycznych nie określają maksymalnego czasu stosowania terapii I linii. W chwili nasilenia objawów chorobowych lub przekształcenia się choroby w postać wtórnie postępującą, wytyczne zalecają przerwanie obecnie stosowanego leczenia oraz rozważenie wdrożenia terapii drugiego rzutu (najczęściej natalizumabem).

W Polsce leczenie RRMS jest finansowane z budżetu państwa w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”, zgodnie z którym leczenie jest refundowane przez 5 lat. Obecnie refundacją objęte są następujące preparaty zawierające IFN $\beta$ , w dawkach zgodnych z ChPL, a więc:

- IFN $\beta$ -1a:
  - Avonex w dawce 30  $\mu$ g i.m. 1 raz w tygodniu,
  - Rebif w dawkach 22  $\mu$ g i 44  $\mu$ g s.c. 3x w tygodniu,
- IFN $\beta$ -1b:
  - Betaferon w dawce 250  $\mu$ g s.c. co drugi dzień,
  - Extavia w dawce 250  $\mu$ g s.c. co drugi dzień.

Zgodnie z aktualnymi zasadami finansowania terapii immunomodulującej maksymalny okres leczenia nie może przekroczyć 5 lat, niezależnie od efektów terapii. Pacjenci skutecznie leczeni IFN $\beta$ , jeśli przekroczą 5-letni okres leczenia, zmuszeni są do zaprzestania terapii. Jednocześnie należy podkreślić, że skutecznie prowadzona terapia wyklucza możliwość włączenia tych chorych do programu lekowego leczenia innym preparatem immunomodulującym, przynajmniej do czasu nawrotu choroby i pogorszenia stanu klinicznego, a zatem pozostawać oni będą na leczeniu objawowym. Oznacza to, że aktualnie w warunkach polskich podstawową alternatywą dla długoterminowej terapii IFN $\beta$  jest najlepsza terapia podstawowa (BSC).



Poszczególne preparaty IFN $\beta$  uznawane są za równoważne pod względem klinicznym i mogą być stosowane zamiennie, dlatego też alternatywą dla długoterminowej terapii IFN $\beta$ -1a i.m. może być, analogiczna pod względem okresu leczenia, terapia innym preparatem IFN $\beta$ .

Wobec powyższego, w ramach analiz oceny technologii medycznych interferon beta 1a podawany domięśniowo (Avonex) w terapii trwającej co najmniej 5 lat zostanie porównany z brakiem leczenia (lub terapią krótszą niż 5 lat), a także z pozostałymi dostępnymi w Polsce preparatami IFN $\beta$  – IFN $\beta$ -1a s.c. (Rebif) i IFN $\beta$ -1b (Betaferon, Extavia).

## 3.2. Określenie problemu decyzyjnego

### 3.2.1. Populacja docelowa

Populację docelową w analizach oceny technologii medycznych dla IFN $\beta$  będą stanowić pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

### 3.2.2. Interwencja

Interferon beta 1a (Avonex) podawany w dawce 30  $\mu$ g (6 MIU) w postaci iniekcji domięśniowych przyjmowanych raz w tygodniu przez okres co najmniej 5 lat.

### 3.2.3. Komparatory

Komparatorami w ramach analiz oceny technologii medycznych będą:

- placebo, brak leczenia lub zaprzestanie terapii po okresie krótszym niż 5 lat.
- pozostałe refundowane preparaty IFN $\beta$ :
  - IFN $\beta$ -1a s.c. (Rebif) w dawkach: 22  $\mu$ g i 44  $\mu$ g s.c. 3x w tygodniu,
  - IFN $\beta$ -1b (Betaferon lub Extavia) w dawce 250  $\mu$ g s.c. co drugi dzień.

### 3.2.4. Punkty końcowe

Podstawowymi celami terapeutycznymi w RRMS jest ograniczenie częstości rzutów choroby oraz spowolnienie progresji niepełnosprawności. Parametry te mają bezpośredni wpływ na jakość życia oraz długość przeżycia pacjentów, dlatego należą do punktów końcowych istotnych klinicznie oraz dla pacjenta.

Z uwagi na fakt, że SM dotyka głównie młode osoby w sile wieku, potencjalnie zdolne do wykonywania pracy zawodowej i aktywnego funkcjonowania w społeczeństwie, ocenie w ramach analiz HTA należy poddać również jakość życia pacjentów z RRMS. Szczegółowo przeanalizowany zostanie również profil bezpieczeństwa poszczególnych interwencji.

Podsumowując, w ramach analiz HTA ocenione zostaną następujące punkty końcowe raportowane w postaci dychotomicznej lub ciągłej:

- rzuty choroby, w tym:
  - roczna liczba rzutów SM,
  - odsetek pacjentów wolnych od rzutów SM,
  - czas do wystąpienia pierwszego rzutu,
- progresja choroby, w tym przejście w postać wtórnie postępującą SM,
- ocena stopni niepełnosprawności w skali EDSS,
- jakość życia,
- zgon,
- utrata z badania,
- działania niepożądane.

### 3.2.5. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
Schemat planowanej analizy klinicznej

Obszar analizy		Szczegóły
Populacja		Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS)
Interwencja		Interferon beta 1a (Avonex) podawany w dawce 30 µg (6 MIU) w postaci iniekcji domięśniowych przyjmowanych raz w tygodniu przez okres ≥ 5 lat
Komparatory		<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo, brak leczenia lub zaprzestanie terapii po okresie krótszym niż 5 lat</li> <li>• inne refundowane preparaty IFNβ:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IFNβ-1a s.c. (Rebif) w dawkach: 22 µg i 44 µg s.c. 3x w tygodniu</li> <li>○ IFNβ-1b (Betaferon lub Extavia) w dawce 250 µg s.c. co drugi dzień</li> </ul> </li> </ul>
Punkty końcowe	Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty SM</li> <li>• progresja choroby, w tym przejście w postać wtórnie postępującą SM</li> <li>• ocena stopni niepełnosprawności w skali EDSS</li> <li>• jakość życia</li> <li>• zgon</li> </ul>
	Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata z badania</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>

## 4. INTERWENCJE

### 4.1. Interferon beta 1a i.m. (Avonex®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB07). [51]

**Mechanizm działania:** Działanie interferonu beta 1a oparte jest na interakcji z receptorami powierzchniowymi komórek układu odpornościowego, uruchamiających kaskadę wewnątrzkomórkowych reakcji prowadzących do ekspresji na powierzchni komórki receptorów MHC klasy I, białka Mx, syntetazy 2'5'-oligoadenylowej, beta-2-mikroglobuliny i neopteryny. Efekt ten utrzymuje się przez okres 4–7 dni po podaniu pojedynczej dawki leku. Dokładny mechanizm oddziaływania interferonu w przypadku SM nie został poznany. [51]

**Wskazania do stosowania:** w leczeniu pacjentów:

- ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat, bez oznak postępu choroby między nawrotami; Avonex spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów;
- u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona, i jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego. [51]

**Dawkowanie i schemat leczenia:** u dorosłych interferon beta 1a (Avonex) stosuje się w dawce 30 µg raz w tygodniu, w iniekcjach domięśniowych; zwiększenie dawki nie daje dodatkowych korzyści klinicznych. U osób powyżej 65. roku życia nie stwierdzono podstaw do modyfikacji wielkości dawki i schematu leczenia. Ze względu na brak badań nie należy stosować leku u dzieci poniżej 12. roku życia. W grupie nastolatków w wieku 12–16 lat nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. [51]

Miejsce wstrzyknięcia domięśniowego należy zmieniać co tydzień. Aktualnie brak jest danych o optymalnym czasie terapii. Należy dokonać klinicznej oceny stanu pacjenta po upływie dwóch lat od rozpoczęcia leczenia. Decyzję o dłuższym leczeniu podejmuje lekarz w zależności od indywidualnego stanu pacjenta. Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta rozwinie się postępujący proces przewlekłego stwardnienia rozsianego. [51]

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza prowadzącego, który ma doświadczenie w leczeniu tej choroby. [51]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu (naturalny lub rekombinowany interferon beta, albumina ludzka, substancje pomocnicze), istniejąca ciężka depresja

i/lub myśli samobójcze. Rozpoczynanie leczenia u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia samoistnego poronienia, jednak dane dotyczące stosowania preparatu w ciąży są ograniczone. W przypadku choroby przebiegającej z częstymi nawrotami należy rozważyć potencjalne korzyści i szkody związane z kontynuacją leczenia. [51]

**Działania niepożądane:**

- występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się;
- występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu i azotu mocznikowego, spastyczność mięśni, niedoczulica, wyciek wodnisty z nosa, wymioty, biegunka, nudności, wysypka, nasilone pocenie się, siniaki, kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni, bóle stawów, kończyn i pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, brak łaknienia, nagłe zaczerwienienie, ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, ból, zmęczenie, złe samopoczucie, nocne pocenie się, depresja. [51]

**Rejestracja:** Produkt leczniczy Avonex został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 13 marca 1997 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 13 marca 2007 roku. [51]

**Refundacja:** Aktualnie produkt leczniczy Avonex jest finansowany ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”. [4]

## 4.2. Interferon beta 1a s.c. (Rebif®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB07). [52]

**Mechanizm działania:** Identyczny z opisanym powyżej w przypadku postaci domięśniowej interferonu beta 1a (Rozdz. 4.1).

**Wskazania do stosowania:** Jedyne wskazanie do stosowania stanowi postać SM przebiegająca z wystąpieniem dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat. Skuteczność w przypadku wtórnie postępującej SM bez rzutów nie została udowodniona. [52]

**Dawkowanie i schemat leczenia:** Zalecana dawka to 44  $\mu\text{g}$  trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsze dawki (22  $\mu\text{g}$ ) zalecane są pacjentom, którzy nie tolerują dawki standardowej. W celu zmniejszenia ryzyka występowania działań niepożądanych leczenie rozpoczyna się od mniejszych dawek (tj. 8,8  $\mu\text{g}$ ), stopniowo zwiększając je, w ciągu 4 tygodni, do dawki docelowej. Ze względu na brak odpowiednich badań nie zaleca się stosowania w grupie wiekowej poniżej 12. roku życia. W grupie wiekowej 12–16 lat nie określono zaleceń dotyczących dawkowania. [52]

Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych przed podaniem leku i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu. [52]

Aktualnie brak jest danych o optymalnym czasie terapii. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie pierwszych 4 lat od rozpoczęcia leczenia. Decyzja o dłuższym leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie przez lekarza prowadzącego. [52]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu, w tym interferon zarówno naturalny, jak i rekombinowany; ciąża, ciężkie zaburzenia depresyjne i/lub myśli samobójcze. [52]

**Działania niepożądane:**

- występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, ból głowy, stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne;
- występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz, depresja, bezsenność, świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie, ból mięśni, ból stawów, ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka. [52]

**Rejestracja:** Produkt leczniczy Rebif został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 4 maja 1998 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 4 maja 2008 roku. [52]

**Refundacja:** Aktualnie produkt leczniczy Rebif jest finansowany ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”. [4]

### 4.3. Interferon beta 1b (Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki immunostymulujące, interferony (kod ATC: L03AB08). [53, 54]

**Mechanizm działania:** Mechanizm działania interferonu beta 1b w SM nie został wyjaśniony. Na drodze oddziaływań z receptorami powierzchniowymi komórek układu immunologicznego powoduje ekspresję odpowiednich genów uczestniczących w produkcji mediatorów odpowiedzi na leczenie, a więc markerów odpowiedzi biologicznej. [53, 54]

**Wskazania do stosowania:**

W leczeniu pacjentów z:

- pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, wymagającym leczenia glikokortykosteroidami podawanymi drogą dożylną, pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn i stwierdzenia dużego ryzyka rozwoju klinicznie jawnego SM,

- rzutowo-remisyjną postacią SM z przynajmniej 2 rzutami choroby w ciągu ostatnich 2 lat,
- wtórnie postępującą postacią SM w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. [53, 54]

**Dawkowanie i schemat leczenia:** U dorosłych i młodzieży powyżej 12. roku życia dawka docelowa wynosi 250 µg interferonu (1 ml roztworu), podawana podskórnice co drugi dzień. Zaleca się rozpoczęcie stosowania leku od mniejszych dawek 62,5 µg (0,25ml roztworu), a następnie stopniowe ich zwiększanie do pełnej dawki. Nie należy stosować leku u dzieci poniżej 12. roku życia ze względu na brak badań. Aktualnie brak jest danych o optymalnym czasie terapii. [53, 54]

W przypadku gdy pacjent nie reaguje na leczenie, np. w ciągu 6 mies. zwiększy się stopień niesprawności oceniany w skali EDSS lub pacjent będzie wymagał co najmniej 3 cykli leczenia ACTH lub kortykosteroidami w ciągu 1 roku, należy przerwać leczenie. [53, 54]

Leczenie powinno być rozpoczęte pod kontrolą lekarza prowadzącego, który ma doświadczenie w leczeniu tej choroby. [53, 54]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu, w tym naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub substancję pomocniczą; ciężka depresja i/lub myśli samobójcze, niewyrównana choroba wątroby. Rozpoczynanie leczenia u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia samoistnego poronienia, jednak dane dotyczące stosowania preparatu w ciąży są ograniczone. W przypadku choroby przebiegającej z częstymi nawrotami należy rozważyć potencjalne korzyści i szkody związane z kontynuacją leczenia. [53, 54]

**Działania niepożądane:**

- występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): bóle stawów, ból mięśniowy;
- występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): niedokrwistość, tachykardia, niedoczynność tarczycy, zwiększanie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, splątanie, krwotok miesiączkowy, pokrzywka, świąd, łysienie. [53, 54]

**Rejestracja:** Produkt leczniczy Betaferon został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 30 listopada 1995 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 31 stycznia 2006 roku. [54] Produkt leczniczy Extavia został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20 maja 2008 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 20 maja 2013 roku. [53]

**Refundacja:** Aktualnie produkty lecznicze zawierające interferon beta 1b (Betaferon i Extavia) są finansowane ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”. [4]

## 5. METODYKA

### 5.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analiza efektywności została przeprowadzona w oparciu o wyniki długookresowych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie efektywności klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

### 5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy efektywności klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, a także uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### 5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

##### Populacja docelowa

- dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

##### Oceniana interwencja

- IFN $\beta$ -1a i.m. (Avonex) w dawce 30  $\mu$ g (6 MIU) 1x/tydz. przez okres  $\geq$  5 lat.

##### Komparatory

- placebo, brak leczenia lub zaprzestanie terapii po okresie krótszym niż 5 lat,
- IFN $\beta$ -1a s.c. (Rebif 44  $\mu$ g i 22  $\mu$ g 3x/tydz.),
- IFN $\beta$ -1b (Betaferon 250  $\mu$ g, Extavia 250  $\mu$ g co drugi dzień).

Z uwagi na ograniczoną ilość doniesień naukowych dotyczących długoterminowych efektów leczenia do analizy klinicznej kwalifikowano badania oceniające dowolny preparat IFN $\beta$  w 5-letnim lub dłuższym horyzoncie czasowym, w tym również badania jednoramienne.

W przypadku badań, w których nie podano szczegółów dotyczących dawkowania interwencji przyjmowano, iż jest ono zgodne z dawką rejestracyjną.

### **Punkty końcowe**

- rzuty SM,
- progresja choroby,
- poprawa w skali EDSS,
- jakość życia,
- zgon,
- utrata z badania,
- działania niepożądane.

### **Metodyka badań klinicznych**

- okres obserwacji  $\geq 5$  lat,
- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania nierandomizowane (obserwacyjne i eksperymentalne).

### **Pozostałe kryteria włączenia**

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, w przypadku ich braku również raporty z badań klinicznych.

## **5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy**

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej uznawano badania:

- dotyczące stosowania analizowanych leków w populacji pacjentów z inną niż RRMS,
- przeprowadzone w populacji azjatyckiej,
- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych,
- będące opisami pojedynczych przypadków.

## **5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych**

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.



### 5.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji, interwencji oraz metodyce badań klinicznych (Tabela 11). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- efektywności rzeczywistej i eksperymentalnej.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (MZ, KK), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba (MZ). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie potwierdzona przez drugiego analityka (SS). Podczas aktualizacji dokumentu przeszukano bazy danych w oparciu o wcześniej ustaloną strategię wyszukiwania z zastosowaniem limitu czasowego od 2010 roku (od sierpnia w bazie Pubmed, od maja w EMBASE). Przeszukanie przeprowadziła jedna osoba (EO). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie.

**Tabela 11.**  
**Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania**

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	ADEM, "Multiple Sclerosis"[Mesh], MS, demyelinating disease*, myelo optic neuropathy, neuromyelitis optica, devic* disease*, optic neuritis, Acute Disseminated, Encephalomyelitis, transverse myelitis, SPMS, RRMS, multiple sclerosis, disseminated sclerosis
Interwencje	interferon-beta, beta-interferon, interferon beta*, betaferon, betaseron, avonex, rebif, interferon beta, Beta-seron, "interferon beta 1a ", "interferon beta 1b ", IFN-beta ser, serine(17) interferon beta, Ser(17) IFN-beta, interferon beta-1b, (2S-(2R*,5R*))-isomer, Rebif, Avonex, Fibroblast interferon, F blaferon
Punkty końcowe	Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych, również ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.
Metodyka	Nie ograniczono czułości wyszukania w tym obszarze znaczeniowym - pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej wszystkich badań, bez względu na zastosowaną metodykę.

### 5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [55]

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
  - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- Center for Reviews and Dissemination,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
  - American Academy of Neurology,
  - European Federation of Neurological Societies,
  - National Institute for Health and Clinical Excellence,
  - Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego,
  - Polskiego Towarzystwa Neurologicznego,
- Strony internetowe producentów leków (Biogen Idec, Merck, Bayer, Novartis),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, URPL).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w listopadzie 2013 roku (Aneks, Rozdz. 15.4).

### 5.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch spośród wymienionych analityków (MZ, KK, EO, KF i JJ). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za

przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (SS lub EW).

W analizie efektywności wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

#### **5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych**

W przypadku badań obserwacyjnych wytyczne AOTM z 2009 roku [55] zalecają stosowanie kwestionariusza NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*), rekomendowanego przez Cochrane Nonrandomized Studies Methods Working Group. [56] NOS jest narzędziem przeznaczonym do oceny wiarygodności badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych.

Do przeglądu włączano również badania będące opisami serii przypadków, dla których skala NOS nie jest odpowiednia, dlatego zdecydowano się na wykorzystanie innej skali przeznaczonej do oceny serii przypadków, która dostępna jest na stronie internetowej NICE (Sutcliffe). [57] Skala do oceny wiarygodności serii przypadków uwzględnia następujące kryteria:

- Czy badanie było wielośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przeprowadzono analizę w warstwach?

Formularze użyte do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy zostały przedstawione w aneksie (Rozdz. 15.3).

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, liczba rzutów w ostatnim roku, stan niepełnosprawności wg skali EDSS),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, droga podania, dodatkowe terapie),
- okresu interwencji/obserwacji,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki badania (rodzaj badania, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTM).

## 5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (SS, KK) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została wykonana przez innego analityka (TF). W trakcie prac nad aktualizacją dokumentu ekstrakcję przeprowadził jeden analityk (EO), a jej poprawność oraz kontrolę obliczeń przeprowadził inny analityk (SS). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków, rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka.

## 5.5. Analiza statystyczna wyników

Z uwagi na charakter badań włączonych do analizy oraz ich znaczną heterogeniczność pod względem metodyki i populacji, odstąpiono od obliczania parametrów względnych i bezwzględnych dla większości punktów końcowych, wnioskowanie opierając na analizie statystycznej przeprowadzonej przez autorów badań. Wyniki porównania w przypadku wybranych punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR) wraz z 95-procentowym przedziałem ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007/2010,
- xyExtract wersja 4.1 (2008).

### 5.5.1. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przeprowadzono ocenę heterogeniczności w odniesieniu do długości trwania choroby, wieku pacjentów, liczby rzutów choroby w ostatnim roku, wyjściowego wyniku w skali EDSS, dawki oraz okresu obserwacji. Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem wiarygodności metodycznej. Z uwagi na znaczny stopień heterogeniczności pomiędzy badaniami nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie w formie tabelaryzowanej.

## 5.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro.

## 6. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

### 6.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron towarzystw naukowych i producentów leków zidentyfikowano łącznie 13 369 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 262 publikacje oraz dodatkowo 5 pozycji z referencji. Łącznie 20 badań klinicznych (26 publikacji) spełniło kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej i tylko te poddano dalszej pełnej ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdz. 5.3.4. Szczegóły dotyczące przeszukania systematycznego oraz krytyczną ocenę odnalezionych badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15).

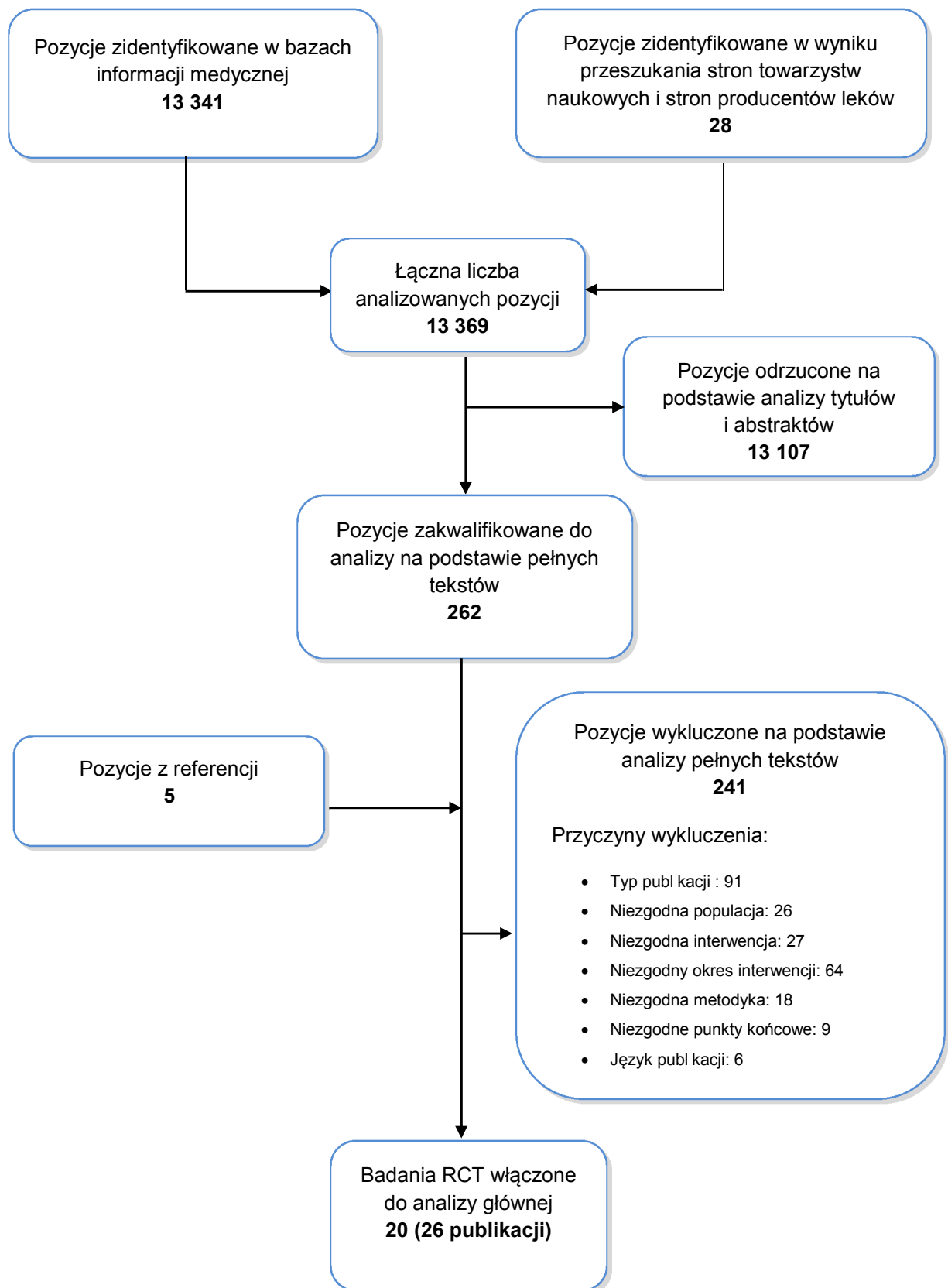
Na etapie selekcji badań w oparciu o pełne teksty nie stwierdzono istotnych niezgodności pomiędzy analitykami.

W 6 badaniach nierandomizowanych oceniano skuteczność długoterminowej terapii INF $\beta$  w porównaniu z odstępniem od terapii lub z krótszym okresem leczenia immunomodulującego. W pozostałych 14 pracach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych preparatów INF $\beta$  w długoterminowym horyzoncie czasowym.

Nie odnaleziono badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Szczegóły dotyczące przeszukania systematycznego – liczba i charakterystyka odnalezionych badań – przedstawione zostały w Aneksie (Rozdz. 15).

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA**



**Tabela 12.**  
**Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej**

<b>Badanie</b>	<b>Opis</b>	<b>Ref.</b>
<b>Długoterminowa ocena kliniczna IFN<math>\beta</math></b>		
<b>ASSURANCE</b>	Publikacja główna	[58]
<b>Carmona 2008</b>	Publikacja główna	[59]
	Publikacja główna	[60]
<b>Ebers 2009</b>	Publikacja dodatkowa do badania Ebers 2009	[61]
	Publikacja dodatkowa do badania Ebers 2009	[62]
	Publikacja dodatkowa do badania Ebers 2009	[63]
<b>Shirani 2012</b>	Publikacja główna	[64]
<b>Trojano 2006</b>	Publikacja główna	[65]
	Publikacja dodatkowa do badania Trojano 2006	[66]
<b>Trojano 2007</b>	Publikacja główna	[67]
<b>Ocena kliniczna poszczególnych preparatów IFN<math>\beta</math></b>		
<b>Bencsik 2006</b>	Publikacja główna	[68]
<b>Khan 2012</b>	Publikacja główna	[69]
<b>Mezei 2012</b>	Publikacja główna	[70]
<b>Milanese 2005</b>	Publikacja główna	[71]
<b>NCT00235989</b>	Publikacja główna (raport ze strony clinicaltrials.gov)	[72]
	Raport	[73]
<b>Paolillo 2002</b>	Publikacja główna	[74]
<b>Patti 2006</b>	Publikacja główna	[75]
<b>Patti 2013</b>	Publikacja główna	[76]
<b>Portaccio 2008</b>	Publikacja główna	[77]
<b>PRISMS</b>	Publikacja główna	[78]
	Publikacja dodatkowa	[79]
<b>Rio 2005</b>	Publikacja główna	[80]
<b>Ruggieri 2003</b>	Publikacja główna	[81]
<b>Tilbery 2006</b>	Publikacja główna	[82]
<b>Trojano 2005</b>	Publikacja główna	[83]

## 6.2. Charakterystyka badań dotyczących długoterminowej oceny klinicznej IFN $\beta$

Do analizy klinicznej, ukierunkowanej na długoterminową ocenę skuteczności IFN $\beta$ , włączono 6 obserwacyjnych badań klinicznych (ASSURANCE, Carmona 2008, Ebers 2009, Shirani 2012, Trojano 2006, Trojano 2007). Spośród nich 4 prace zaprojektowano jako próby kliniczne z grupą kontrolną – historyczną (Carmona 2008) lub równoczesną (Trojano 2006, Trojano 2007). W badaniu Shirani 2012 uwzględniono dwie grupy kontrolne – równoczesną oraz historyczną. Pozostałe 2 badania (ASSURANCE, Ebers 2009) obejmują pacjentów uczestniczących w badaniach RCT, u których ocenę efektów zdrowotnych przeprowadzono po kilkunastu latach od rozpoczęcia leczenia. Łącznie w 6 badaniach wzięło udział 6791 pacjentów z RRMS, których średni wiek w momencie rozpoznania choroby wynosił od 26,2 do 38,2 roku, a średni czas stosowania IFN $\beta$  wahał się od 1,5 do 12,1 roku.

W badaniu ASSURANCE uwzględniono pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu klinicznym MSCRG dotyczącym porównania IFN $\beta$ -1a i.m. z placebo. Po 15 latach od pierwotnej randomizacji przeprowadzono porównanie efektów zdrowotnych w grupie leczonej IFN $\beta$ -1a w momencie analizy (grupa IFN $\beta$ +) z grupą kontrolną, która w tym czasie nie stosowała IFN $\beta$ -1a (IFN $\beta$ -). W grupie IFN $\beta$ + średni czas leczenia IFN $\beta$  wynosił 12,1 roku, natomiast w grupie kontrolnej 6,4 roku.

Badanie Carmona 2008 jest badaniem obserwacyjnym prospektywnym, z historyczną grupą kontrolną, w którym porównywano grupę pacjentów leczonych IFN $\beta$ -1b – grupa IFN $\beta$ (+), z historyczną grupą kontrolną, obejmującą chorych na MS nieleczonych interferonami – grupa IFN $\beta$ (-). Średni okres leczenia interferonem w grupie badanej wynosił 4,6 roku (mediana 5,6 roku), natomiast średni okres obserwacji w grupie kontrolnej wynosił 1,6 roku. Obie grupy były porównywalne pod względem płci, średniej liczby rzutów w trakcie dwóch ostatnich lat oraz nasilenia niepełnosprawności, mierzonej za pomocą skali EDSS. Pacjenci z historycznej grupy kontrolnej byli natomiast istotnie statystycznie starsi w momencie rozpoznania niż chorzy z grupy badanej.

W badaniu Ebers 2009 przeprowadzono ocenę stanu klinicznego po 16 latach od zakończenia uczestnictwa w badaniu RCT, porównującym IFN $\beta$ -1b 50  $\mu$ g vs IFN $\beta$ -1b 250  $\mu$ g vs PLC. Po zakończeniu pierwotnego badania wszyscy pacjenci mieli możliwość rozpoczęcia terapii IFN $\beta$ -1b w dawce 250  $\mu$ g. Mediana okresu obserwacji wynosiła 7,9 roku. Analizę przeprowadzono w podgrupach w zależności od całkowitego czasu leczenia w 16-letnim okresie obserwacji, tj. przez mniej niż 10% czasu (grupa B10), przez 10–79% czasu (grupa B79) oraz przez ponad 80% czasu (grupa B80). Grupy były porównywalne pod względem płci, wieku w momencie rozpoznania, średniej liczby rzutów w trakcie dwóch ostatnich lat oraz nasilenia niepełnosprawności mierzonej za pomocą skali EDSS.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Shirani 2012, opartym na prospektywnie zbieranych danych, porównywano grupę pacjentów leczonych IFN $\beta$  z równoczesną oraz historyczną grupą kontrolną nie stosującą IFN $\beta$ . Mediana okresu obserwacji w grupie badanej wynosiła 5,1 roku,



w równoczesnej grupie kontrolnej 4 lata, natomiast w historycznej grupie kontrolnej 10,8 roku. Pacjenci z grupy badanej charakteryzowali się krótszym czasem trwania choroby oraz nieco wyższym wynikiem w skali EDSS w porównaniu z obiema grupami kontrolnymi, jednak różnice te zostały uznane za niewielkie i nieistotne klinicznie.

Badanie Trojano 2006 zaprojektowano jako obserwacyjną, wieloośrodkową próbę kliniczną, której celem była ocena ryzyka wystąpienia rzutu lub progresji choroby u pacjentów pochodzących z włoskiego rejestru chorych z SM, poddanych długookresowemu leczeniu IFN $\beta$ . Spośród pacjentów zarejestrowanych w bazie wyodrębniono trzy podgrupy w zależności od czasu trwania leczenia IFN $\beta$  tj. powyżej 4 lat (grupa IFN $\beta$ >4 lat, średni okres leczenia 5,3 roku), grupę pacjentów leczonych do 2 lat (grupa IFN $\beta$ <2 lat) oraz przez okres od 2 do 4 lat (grupa IFN $\beta$ 2–4 lat). Stwierdzono istotne różnice pomiędzy grupami odnośnie charakterystyki wyjściowej. Pacjenci w grupie leczonej przez okres od 2 do 4 lat mieli istotnie statystycznie wyższy średni wynik w skali EDSS oraz istotnie statystycznie mniejszą średnią roczną liczbę rzutów. Czas trwania choroby w tej grupie był również istotnie statystycznie dłuższy niż w pozostałych dwóch grupach (Tabela 69).

Na podstawie danych z tego samego rejestru chorych na SM zaprojektowano również obserwacyjną, prospektywną próbę kliniczną (Trojano 2007), w ramach której porównywano pacjentów leczonych maksymalnie przez 7 lat jednym z trzech dostępnych preparatów IFN $\beta$  – grupa INF $\beta$ (+) z grupą kontrolną, w której nie stosowano interferonu – grupa INF $\beta$ (-). Pacjenci z grupy kontrolnej nie byli leczeni IFN $\beta$  z powodu planowanej ciąży, chorób towarzyszących, działań niepożądanych związanych z wcześniejszym przyjmowaniem leczenia immunosupresyjnego, braku zgody na stosowanie IFN $\beta$  lub z uwagi na łagodną postać choroby (brak rzutów w trakcie ostatnich 2 lat oraz EDSS < 3,0). Wobec tego stwierdzono istotne różnice pomiędzy grupami odnośnie wieku w momencie diagnozy, czasu trwania choroby, wyjściowego wyniku EDSS oraz średniej liczby rzutów w trakcie ostatniego roku przed rozpoczęciem badania.

Oceny wiarygodności dokonano przy pomocy dwóch rodzajów skal: skali NOS, służącej do oceny badań klinicznych z grupą kontrolną, oraz skali zaproponowanej przez NICE (Sutcliffe), przeznaczonej do oceny jednoramiennych badań obserwacyjnych. Badania uzyskały od 6 (Carmona 2008) do 9 pkt. (ASSURANCE) w skali NOS, oraz 5 (Ebers 2009) i 6 (Trojano 2006) w skali Sutcliffe.

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy znajduje się w Aneksie (Rozdz. 15.5).

**Tabela 13.**  
**Charakterystyka badań dotyczących długoterminowej oceny skuteczności IFN $\beta$**

Badanie	Podgrupa	N	Opis podgrupy	Rodzaj IFN $\beta$	OI	Różnice pomiędzy grupami	Ocena wiarygodności
<b>ASSURANCE</b> [58]	IFN $\beta$ (+)	56	leczeni IFN $\beta$ po 15 latach od randomizacji	IFN $\beta$ -1a i.m.	12 lat	terapię dodatkowe, EDSS	9/9 (NOS)
	IFN $\beta$ (-)	66	nieleczeni IFN $\beta$ po 15 latach od randomizacji		6 lat		

Badanie	Podgrupa	N	Opis podgrupy	Rodzaj IFN $\beta$	OI	Różnice pomiędzy grupami	Ocena wiarygodności
<b>Carmona 2008 [59]</b>	IFN $\beta$ (+)	115	leczeni IFN $\beta$	IFN $\beta$ -1b	4,6 (0,5–7,1) roku	wiek	6/9 (NOS)
	IFN $\beta$ (-)	44	nieleczeni IFN $\beta$		0		
<b>Ebers 2009 [60–62]</b>	B10	70	leczeni IFN $\beta$ przez 10% czasu	IFN $\beta$ -1b	19,2 mies.	BRAK	5/8 (Sutcliffe)
	B79	162	leczeni IFN $\beta$ przez 10–79% czasu		19,2 mies. -12,8 roku		
	B80	28	leczeni IFN $\beta$ przez >80% czasu		>12,8 roku		
<b>Shirani 2012 [64]</b>	IFN $\beta$ (+)	868	leczeni IFN $\beta$	IFN $\beta$ -1a i.m.; IFN $\beta$ -1b; IFN $\beta$ -1a s.c.	5,1 (3,0–7,0) <sup>c</sup> roku	czas trwania choroby, EDSS	7/9 (NOS)
	R IFN $\beta$ (-)	829	nieleczeni IFN $\beta$ <sup>a</sup> (1995–2004)		4,0 (2,1–6,4) <sup>c</sup> lata		
	H IFN $\beta$ (-)	959	nieleczeni IFN $\beta$ <sup>b</sup> (1985–1995)		10,8 (6,3–14,7) <sup>c</sup> lat		
<b>Trojano 2006 [65, 66]</b>	IFN $\beta$ (>4 lat)	408	leczeni IFN $\beta$ przez okres >4 lat	IFN $\beta$ -1a i.m.; IFN $\beta$ -1b; IFN $\beta$ -1a s.c.	5,3 roku	wiek w momencie diagnozy, czas trwania choroby, EDSS, liczba rzutów	7/8 (Sutcliffe)
	IFN $\beta$ (<2 lat)	865	leczeni IFN $\beta$ przez okres <2 lat		1,2 roku		
	IFN $\beta$ (2–4 lat)	817	leczeni IFN $\beta$ przez okres 2–4 lat		2,8 roku		
<b>Trojano 2007 [67]</b>	IFN $\beta$ (+)	1103	leczeni IFN $\beta$	IFN $\beta$ -1a i.m.; IFN $\beta$ -1b; IFN $\beta$ -1a s.c.	5,7 roku	wiek, czas trwania choroby, EDSS, liczba rzutów	7/9 (NOS)
	IFN $\beta$ (-)	401	nieleczeni IFN $\beta$		0		

a) Równoczesną grupę kontrolną stanowili nieleczeni pacjenci, spełniający kryteria i włączeni do bazy w okresie lipiec 1995–grudzień 2004;

b) Historyczną grupę kontrolną stanowili nieleczeni pacjenci, włączeni do bazy w okresie kwiecień 1985–czerwiec 1995;

c) Okres obserwacji: mediana (przedział międzykwartyłowy).

### 6.3. Charakterystyka badań dotyczących oceny klinicznej poszczególnych preparatów IFN $\beta$

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 14 prób klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa interferonów stosowanych u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w co najmniej 5-letnim horyzoncie czasowym. Wszystkie badania miały charakter obserwacyjny. Trzy próby zaprojektowano jako przedłużenie randomizowanych badań klinicznych (NCT00235989, Patti 2013 oraz PRISMS).

W dwóch badaniach (Bencsik 2006, Paolillo 2002) oceniano wyłącznie jeden preparat IFN $\beta$ , natomiast w 3 kolejnych porównywano różne dawki tego samego preparatu (NCT00235989, Patti 2013, PRISMS). W badaniu NCT00235989 porównywano 4 różne schematy dawkowania Betaseronu, przy czym w analizie uwzględniono jedynie grupę pacjentów stosujących Betaseron w dawce

zarejestrowanej (250 µg) przez cały okres obserwacji. W pozostałych 9 badaniach (Khan 2012, Mezei 2012, Milanese 2005, Patti 2006, Portaccio 2008, Rio 2005, Ruggieri 2003, Tilbery 2006, Trojano 2005) porównywano między sobą grupy pacjentów leczone różnymi preparatami IFNβ (IFNβ-1a i.m., IFNβ-1b lub IFNβ-1a s.c.).

W większości badań dawkowanie IFNβ było zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi. IFNβ-1a i.m. stosowano w dawce 30 µg 1 raz w tygodniu domięśniowo, IFNβ-1b w dawce 250 µg co drugi dzień podskórną, a IFNβ-1a s.c. w dawce 22 µg lub 44 µg 3 razy w tygodniu. W badaniu Paolillo 2002 przez pierwsze 2 lata IFNβ-1a s.c. stosowano w dawce 11 lub 33 µg 3 razy w tygodniu, następnie 16 (24%) pacjentów kontynuowało terapię w dawce 33 µg, pozostali zostali przełączeni na IFNβ-1b (250 µg 3 razy w tygodniu.). W 4 badaniach nie podano szczegółowych informacji dotyczących dawkowania. Średni okres stosowania IFNβ wahał się w granicach od 4 (Rio 2005) do 8 lat (PRISMS). W badaniu Rio 2005 średni czas obserwacji wynosił 48,3 (28,7) mies., a więc część pacjentów stosowała IFNβ przez okres > 5 lat. Z kolei w pracy Portaccio 2008 okres interwencji był różny w poszczególnych grupach i wynosił średnio:

- 4,7 (2,5) roku w grupie IFNβ-1a i.m.,
- 6,0 (3,4) lat w grupie IFNβ-1b,
- 3,1 (1,7) roku w grupie IFNβ-1a s.c.(22),
- 2,4 (1,1) roku w grupie IFNβ-1a s.c.(44).

Liczebność populacji w badaniach wahała się od 16 (NCT00235989) do 943 pacjentów (Trojano 2005). Łącznie we wszystkich badaniach wzięło udział 3382 pacjentów leczonych jednym z dostępnych IFNβ (IFNβ-1a i.m., IFNβ-1a s.c., IFNβ-1b). Średni wiek pacjentów w momencie diagnozy wynosił od 26,7 roku w badaniu Rio 2005 do 32,7 roku w badaniu Portaccio 2008. W 10 badaniach nie podano informacji na temat wieku pacjentów w momencie diagnozy (Bencsik 2006, Khan 2012, Mezei 2012, NCT00235989, Patti 2013, PRISMS, Milanese 2005, Paolillo 2002, Ruggieri 2003, Trojano 2005).

Średnie nasilenie niepełnosprawności przed rozpoczęciem leczenia mierzone w skali EDSS wahało się od 1,64 pkt (Khan 2012) do 4,0 pkt (Trojano 2005). W 6 badaniach nie podano tego typu informacji (NCT00235989, Patti 2013, PRISMS, Milanese 2005, Ruggieri 2003, Tilbery 2006). Średnia liczba rzutów w trakcie roku poprzedzającego włączenie do badania wahała się od 0,8 (Khan 2012, Trojano 2005) do 1,6 zdarzeń (Paolillo 2002, Portaccio 2008). W badaniu Mezei 2012 podano informację na temat średniej liczby rzutów w trakcie 2 lat poprzedzających badanie, która wynosiła 2,64 zdarzeń. W 7 publikacjach nie raportowano średniej rocznej liczby rzutów choroby (Bencsik 2006, NCT00235989, Patti 2013, PRISMS, Milanese 2005, Ruggieri 2003, Tilbery 2006).

Oceny wiarygodności dokonano przy pomocy dwóch rodzajów skal: skali NOS, służącej do oceny badań klinicznych z grupą kontrolną, oraz skali Sutcliffe, przeznaczonej do oceny jednoramiennych badań obserwacyjnych. Wszystkie prace, zarówno jednoramiennie, jak i z grupą kontrolną, uzyskały średnią lub wysoką ocenę wiarygodności (najniższa ocena to 4/8 pkt wg skali Sutcliffe oraz 6/9 pkt

wg skali NOS). Spośród badań jednoramiennych najwyższą oceniono badanie PRISMS (6/8 pkt) a najniższe badanie Paolillo 2002 (4/8 pkt). Spośród badań wieloramiennych najwyższą ocenę według skali NOS uzyskały badania Patti 2006 i Ruggieri 2003 (8/9 pkt), a najniższe oceniono badania Mezei 2012, Milenese 2005 i NCT00235989 (6/9 pkt).

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy znajduje się w Aneksie (Rozdz. 15.5).

**Tabela 14.**  
**Charakterystyka badań włączonych do oceny długoterminowej skuteczności IFN $\beta$**

Badanie	Liczebność	Stosowane interwencje	Okres leczenia	Ocena wiarygodności
Bencsik 2006 [68]	36	IFN $\beta$ -1b	6 lat	5/8 (Sutcliffe)
Khan 2012 [69]	188	IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c.(44)	5 lat	7/9 (NOS)
Mezei 2012 [70]	55	IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c.(44)	4,5 roku <sup>a</sup>	6/9 (NOS)
Milanese 2005 [71]	245	IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c.(22), IFN $\beta$ -1a s.c.(44)	5 lat	6/9 (NOS)
NCT00235989 [72]	16	IFN $\beta$ -1b	5,5 roku <sup>b</sup>	6/9 (NOS)
Paolillo 2002 [74]	68	IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c.	6 lat	4/8 (Sutcliffe)
Patti 2006 [75]	126	IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b	6 lat	8/9 (NOS)
Patti 2013 [76]	201	IFN $\beta$ -1a s.c.(22), IFN $\beta$ -1a s.c.(44)	5 lat	7/9 (NOS)
Portaccio 2008 [77]	225	IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c.(22), IFN $\beta$ -1a s.c.(44)	4,2 roku <sup>c</sup>	7/9 (NOS)
PRISMS [78, 79]	382	IFN $\beta$ -1a s.c.(22), IFN $\beta$ -1a s.c.(44)	8 lat	6/8 (Sutcliffe)
Rio 2005 [80]	493	IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c.	4 lata <sup>d</sup>	7/9 (NOS)
Ruggieri 2003 [81]	122	IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c.	5 lat	8/9 (NOS)
Tilbery 2006 [82]	282	IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c.	5 lat	7/9 (NOS)
Trojano 2005 [83]	943	IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c.(22), IFN $\beta$ -1a s.c.(44)	6 lat	7/9 (NOS)

a) Średni czas leczenia 54 (33) mies. [zakres 3–112 mies.];

b) Okres interwencji 66 mies. (wyniki przedstawiono po 234 tyg.);

c) W grupie IFN $\beta$ -1a i.m. średnio 4,7 (2,5) roku, IFN $\beta$ -1b 6,0 (3,4) lat, IFN $\beta$ -1a s.c.(22) 3,1 (1,7) roku oraz IFN $\beta$ -1a s.c.44 2,4 (1,1) roku;

d) Średnia (SD) okresu obserwacji w badaniu wynosi 48,3 (28,7) mies.

## 7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 7.1. Wyniki długoterminowej oceny klinicznej IFN $\beta$

#### 7.1.1. Rzuty

W badaniu **Carmona 2008** mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu choroby wynosiła 375 dni w grupie pacjentów leczonych Betaferonem oraz 313 dni w grupie chorych, którzy nie byli leczeni tym preparatem. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ( $p = 0,26$ ). W badaniu podano również informację na temat średniej rocznej liczby rzutów w grupie leczonej, która wyniosła 0,70; nie podano natomiast wyniku dla grupy nieleczonej. [59]

W badaniu **Ebers 2009** podano, że w okresie 2 lat przed rozpoczęciem leczenia IFN $\beta$ -1b (tj. przed włączeniem do badania RCT) średnia roczna liczba rzutów wynosiła (średnia  $\pm$  SD): 1,70  $\pm$  0,71, 1,64  $\pm$  0,71 oraz 1,69  $\pm$  0,87 odpowiednio dla pacjentów zrandomizowanych oryginalnie do grupy placebo, IFN $\beta$ -1b 50  $\mu$ g oraz IFN $\beta$ -1b 250  $\mu$ g. Po 16 latach obserwacji (mediana okresu interwencji wynosiła 7,9 roku), średnia roczna liczba rzutów przypadających na pacjenta była niższa niż przed włączeniem do badania i wynosiła odpowiednio 0,6, 0,3 oraz 0,3. Nie podano informacji na temat istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. [60–62]

W badaniu **Trojano 2006** zwiększenie średniej rocznej liczby rzutów stwierdzono u 11% ( $n = 95$ ) chorych w grupie leczonej krócej niż 2 lata, u 16% ( $n = 134$ ) w grupie leczonej przez 2–4 lata, oraz u 17% pacjentów ( $n = 69$ ) w grupie leczonej dłużej niż 4 lata. Po dostosowaniu powyższych wyników do zmiennych zakłócających, istotna statystycznie redukcja ryzyka wystąpienia rzutu w grupie leczonej przez 2–4 lata wyniosła 38% (CI<sub>95%</sub> [18%; 52%]), natomiast w grupie leczonej dłużej niż 4 lata 81% (CI<sub>95%</sub> [73%; 86%]) w porównaniu z grupą leczoną poniżej 2 lat. [65, 66]

#### 7.1.2. Ocena stopnia niepełnosprawności za pomocą skali EDSS

Ocenę stopnia niepełnosprawności, mierzoną w skali EDSS, przeprowadzono w 4 badaniach włączonych do analizy (ASSURANCE, Ebers 2009, Trojano 2007, Shirani 2012).

W badaniu **ASSURANCE** oceniano średni wynik, jak również średnią zmianę wyniku w skali EDSS w populacji pacjentów, którzy 15 lat wcześniej ukończyli 2-letnie badanie RCT porównujące IFN $\beta$ -1a i.m. z placebo. Stwierdzono, że pacjenci, których średni czas stosowania IFN $\beta$ -1a i.m. wynosił 12,1 roku (grupa IFN $\beta$ (+)), mieli istotnie statystycznie niższy średni wynik w skali EDSS w porównaniu z chorymi z grupy IFN $\beta$ (-), czyli pacjentów leczonych IFN $\beta$ -1a i.m. średnio 6,4 roku (4,4 vs 5,7;  $p = 0,011$ ). Średnie pogorszenie wyniku w skali EDSS było również istotnie statystycznie mniejsze

w grupie pacjentów otrzymującej IFN $\beta$ -1a i.m. przez dłuższy okres czasu w porównaniu z grupą kontrolną (2,3 vs 3,3;  $p = 0,011$ ; Tabela 15).

W badaniu ASSURANCE w grupie leczonej IFN $\beta$ (+) w porównaniu z grupą IFN $\beta$ (-) istotnie statystycznie niższy był odsetek pacjentów z EDSS  $\geq 6,0$  pkt, jak również EDSS  $\geq 7,0$  pkt. Ponadto w grupie IFN $\beta$ (+) niższy był odsetek pacjentów z EDSS  $\geq 4,0$  pkt, aczkolwiek różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (Tabela 16).

W badaniu ASSURANCE pogorszenie stanu sprawności pacjenta o co najmniej 3 pkt w skali EDSS odnotowano u istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów w grupie IFN $\beta$ (+) w porównaniu z grupą IFN $\beta$ (-) (48,2% vs 72,7%,  $p = 0,006$ ), natomiast dla odsetka pacjentów z pogorszeniem o co najmniej 2 pkt w skali EDSS różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie (64,3% vs 80,3%,  $p = 0,114$ ). [58]

W badaniu **Ebers 2009** przedstawiono wyniki analizy w podgrupach pacjentów, którzy w trakcie 16 lat obserwacji przyjmowali leczenie IFN $\beta$ -1b przez mniej niż 10% tego czasu (tj. ok. 1,5 roku), przez 10-79% oraz ponad 80% czasu (ponad 12,8 roku). Oceniano odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik 6,0 pkt w skali EDSS oraz czas od momentu pojawienia się pierwszych objawów choroby do uzyskania przez chorych wyniku 6,0 pkt w skali EDSS.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik 6,0 pkt w skali EDSS, w grupach pacjentów stosujących IFN $\beta$ -1b do 1,5 roku, od 1,5 do 12,8 roku oraz powyżej 12,8 roku wynosił 38,6%, 46,9% oraz 35,7%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (Tabela 16).

Mediana czasu, jaki upłynął od momentu pojawienia się pierwszych objawów choroby do momentu uzyskania przez pacjentów wyniku 6,0 pkt w skali EDSS wynosiła 8,3 roku w grupie pacjentów leczonych najkrócej, 10,5 roku dla chorych przyjmujących IFN $\beta$ -1b przez 1,5 do 12,8 czasu trwania badania oraz 13,6 roku w grupie leczonej przez 12,8 roku lub dłużej. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. [60–62]

W badaniu **Trojano 2007** wykazano, że odsetek pacjentów z EDSS  $\geq 4,0$  pkt wynosił 27,8% w grupie nieleczonej IFN $\beta$  oraz 20,5% w grupie przyjmującej IFN $\beta$ , natomiast odsetek pacjentów z EDSS  $\geq 6,0$  pkt wynosił odpowiednio 12,4% oraz 7,7%. Nie podano wyników analizy statystycznej. Z uwagi na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnośnie do charakterystyki wyjściowej pacjentów, autorzy niniejszej analizy klinicznej nie zdecydowali się na wykonanie własnych obliczeń (Tabela 16).

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy leczonej IFN $\beta$  pod względem czasu od pierwszej wizyty do stwierdzenia EDSS  $\geq 4,0$  pkt (HR = 0,70 CI<sub>95%</sub> [0,53; 0,94];  $p = 0,0174$ ), jak również do stwierdzenia EDSS  $\geq 6,0$  pkt (HR = 0,60 CI<sub>95%</sub> [0,38; 0,95];  $p = 0,0304$ ). [37]

W badaniu **Shirani 2012** odsetek pacjentów z EDSS  $\geq 4,0$  pkt wynosił 18,6% w grupie leczonej IFN $\beta$ , 8,6% w równoczesnej grupie kontrolnej nieprzyjmującej IFN $\beta$  oraz 29,5% w historycznej grupie kontrolnej (odpowiednio HR = 1,46 [1,11; 1,91] i HR = 0,99 [0,79; 1,24], natomiast odsetek pacjentów

z EDSS  $\geq 6,0$  pkt wynosił odpowiednio 10,8%, 5,3% oraz 23,1% (odpowiednio HR = 1,30 [0,92; 1,83],  $p = 0,14$ ; HR = 0,77 [0,58; 1,02],  $p = 0,07$  dla porównania z równoczesową i historyczną grupą kontrolną). W obu przypadkach zaobserwowano, iż w równoczesowej grupie kontrolnej odsetek pacjentów uzyskujących wynik EDSS 6,0 i 4,0 pkt jest mniejszy niż w grupie pacjentów leczonych IFN $\beta$ . Analiza wieloczynnikowa wykazała, iż wyższa wyjściowa wartość EDSS oraz wiek istotnie statystycznie wpływają na osiągnięcie przez pacjentów wyniku EDSS = 6,0 pkt, jak również EDSS = 4,0 pkt. [64]

**Tabela 15.**  
Długoterminowa skuteczność IFN $\beta$  – wynik w skali EDSS na podstawie ASSURANCE [58]

Punkt końcowy	IFN $\beta$ (+)		IFN $\beta$ (-)		wartość p
	N	EDSS [pkt]	N	EDSS [pkt]	
Wartość końcowa	56	4,4	66	5,7	0,011
Zmiana względem wartości początkowej	56	2,3	66	3,3	0,011

N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych w danej grupie.

**Tabela 16.**  
Długoterminowa skuteczność IFN $\beta$  – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli określony wynik w skali EDSS

Badanie	Grupa	N	EDSS 4,0 pkt		EDSS 6,0 pkt		EDSS 7,0 pkt	
			%	p	%	p	%	p
ASSURANCE <sup>a</sup> [30]	IFN $\beta$ (+)	56	64%	0,062	32%	0,007	9%	0,008
	IFN $\beta$ (-)	66	83%		62%		33%	
Ebers 2009 [32-34]	B80 <sup>b</sup>	28	bd	ND	35,7%	NS	bd	ND
	B79 <sup>b</sup>	162	bd		46,9%		bd	
	B10 <sup>b</sup>	70	bd		38,6%		bd	
Trojano 2007 <sup>c</sup> [37]	IFN $\beta$ (+)	bd	20,5% <sup>d</sup>	bd	27,8% <sup>d</sup>	bd	bd	ND
	IFN $\beta$ (-)	bd	7,7% <sup>d</sup>		12,4% <sup>d</sup>		bd	
Shirani 2012 <sup>e</sup> [64]	IFN $\beta$ (+)	840/868 <sup>f</sup>	18,6%	bd	10,8%	bd	bd	ND
	R IFN $\beta$ (-)	795/829 <sup>f</sup>	8,6%		5,3%		bd	
	H IFN $\beta$ (-)	909/959 <sup>f</sup>	29,5%		23,1%		bd	

N – wyjściowa liczba pacjentów;

a) IFN $\beta$ (+): pacjenci leczeni IFN $\beta$ -1a i.m. przez 12,1 roku; IFN $\beta$ (-): pacjenci leczeni IFN $\beta$ -1a i.m. przez 6,4 roku;

b) podgrupy pacjentów leczonych IFN $\beta$ -1b przez: <10% okresu obserwacji (B10), 10-79% okresu obserwacji (B79),  $\geq 80\%$  czasu obserwacji (B80);

c) IFN $\beta$ (+): pacjenci leczeni IFN $\beta$ , IFN $\beta$ (-): pacjenci nieleczeni;

d) ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono dla łącznej populacji 1246 pacjentów – EDSS 4 pkt i 1378 pacjentów – EDSS 6 pkt, nie podano jednak, ilu z nich stanowiło grupę badaną, a ilu kontrolną;

e) IFN $\beta$ (+): pacjenci leczeni IFN $\beta$ , R IFN $\beta$ (-): pacjenci nieleczeni, równoczesowa grupa kontrolna; H IFN $\beta$ (-): pacjenci nieleczeni, historyczna grupa kontrolna;

f) liczba pacjentów ocenianych w odniesieniu do EDSS 4,0 pkt / EDSS 6,0 pkt.

### 7.1.3. Progresa choroby

Ocenę progresji choroby przeprowadzono w trzech badaniach włączonych do analizy (ASSURANCE, Carmona 2008, Trojano 2006).



W badaniu **ASSURANCE** oceniano odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby, zdefiniowanej jako zmiana wyniku w skali EDSS o mniej niż 1 pkt. Stwierdzono, że stosowanie IFN $\beta$ -1a i.m. przez średnio 12,1 roku zapobiega progresji choroby u 26,8% pacjentów w porównaniu z 16,7% pacjentów, którzy byli leczeni przez średnio 6,4 roku. Różnica nie była istotna statystycznie ( $p = 0,326$ ; Tabela 17).

W badaniu **Carmona 2008** oceniano czas do wystąpienia progresji, zdefiniowanej jako zwiększenie wyniku w skali EDSS o co najmniej 1 pkt, utrzymujące się przez co najmniej 6 miesięcy. Stwierdzono, że średni czas do progresji był istotnie statystycznie dłuższy u pacjentów leczonych IFN $\beta$ -1b w porównaniu z chorymi nieleczonymi (72,94 vs 36,94 mies.;  $p = 0,002$ ). W grupie leczonej odsetek pacjentów, u których doszło do progresji, wynosił 25%, a odsetek osób wolnych od progresji przez cały okres obserwacji wynosił 21,7%; nie podano jednak wyniku dla grupy nieleczonej. [59]

W badaniu **Trojano 2006** stwierdzono, że w podgrupie pacjentów leczonych krócej niż 2 lata progresja choroby wystąpiła u 15,2% ( $n = 132$ ), w grupie chorych leczonych przez 2–4 lata u 23,3% ( $n = 190$ ), natomiast w grupie leczonych dłużej niż 4 lata u 24,5% ( $n = 100$ ). W analizie metodą regresji Coxa stwierdzono, że wyższe ryzyko progresji obserwowano u pacjentów starszych, z wtórnie postępującym przebiegiem choroby (SPMS) oraz z niższym wyjściowym EDSS.

Wykazano, że po dostosowaniu do zmiennych towarzyszących pacjenci leczeni przez 2–4 lata oraz chorzy leczeni dłużej niż 4 lata, wykazują odpowiednio 22-procentową (CI<sub>95%</sub> [38%, 2%];  $p < 0,05$ ) i 77-procentową (CI<sub>95%</sub> [83%; 70%];  $p < 0,001$ ) redukcję ryzyka wystąpienia progresji w porównaniu z pacjentami leczonymi krócej niż 2 lata. Różnice były istotne statystycznie. [65, 66]

Tabela 17.  
Długoterminowa skuteczność IFN $\beta$  – odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby

Badanie	IFN $\beta$ (+)		IFN $\beta$ (-)		wartość p
	N	%	N	%	
<b>ASSURANCE [30]</b>	56	26,8%	66	16,7%	0,326

IFN $\beta$ (+): pacjenci leczeni IFN $\beta$ -1a i.m. przez 12,1 roku w trakcie 15 lat obserwacji; IFN $\beta$ (-): pacjenci leczeni IFN $\beta$ -1a i m. przez 6,4 roku w trakcie 15 lat obserwacji; N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych w danej grupie

#### 7.1.4. Przejście choroby w postać SPMS

Odsetek pacjentów, u których choroba przeszła w postać wtórnie postępującą (*secondary-progressive MS*, SPMS), oceniano w 3 badaniach włączonych do analizy (Carmona 2008, Ebers 2009, Trojano 2007).

W badaniu **Ebers 2009** odsetek pacjentów z progresją do fazy SPMS wynosił 34,3% w grupie leczonej IFN $\beta$ -1b do 1,5 roku, 44,4% w grupie leczonej przez okres 1,5-12,8 roku oraz 28,6% w grupie leczonej  $\geq 12,8$  roku. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.



W badaniu oceniano również złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako uzyskanie przez pacjenta wyniku w skali EDSS  $\geq 6,0$  pkt lub przejście choroby w postać SPMS. Stwierdzono, że tak zdefiniowany punkt końcowy wystąpił u 50% pacjentów leczonych krócej niż 1,5 roku, u 58% pacjentów leczonych przez 1,5–12,8 roku oraz u 39,3% chorych przyjmujących IFN $\beta$ -1b przez co najmniej 12,8 roku. W badaniu nie podano informacji na temat istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. Natomiast czas od momentu pojawienia się pierwszych objawów choroby do przejścia choroby w postać SPMS wynosił 11,4 roku, 13,4 roku oraz 13,8 roku dla pacjentów przyjmujących IFN $\beta$ -1b przez odpowiednio <1,5 roku, 1,5–12,8 roku oraz >12,8 roku, wynik był nieistotny statystycznie. [60–62]

W badaniu **Trojano 2007** odnotowano istotną statystycznie przewagę grupy leczonej INF $\beta$  przez średni okres czasu 5,7 roku w porównaniu z grupą nieleczoną, odnośnie do czasu od pierwszej wizyty do przejścia choroby w SPMS (HR = 0,38 CI<sub>95%</sub> [0,24; 0,58; p < 0,0001]). [67]

W badaniu **Carmona 2008** odsetek pacjentów z progresją do postaci SPMS w grupie leczonej wynosił 6%. Nie podano jednak informacji odnośnie do progresji w grupie niestosującej INF $\beta$  ani istotności statystycznej różnicy między grupami. [59]

**Tabela 18.**  
Długoterminowa skuteczność IFN $\beta$  – przejście choroby w postać SPMS na podstawie Ebers 2009 [60–62]

Punkt końcowy	B80		B79		B10		wartość p
	N	%	N	%	N	%	
SPMS	28	28,6	162	44,4	70	34,3	NS
SPMS lub EDSS $\geq 6,0$ pkt.	28	39,3	162	58,0	70	50,0	bd

B80 – pacjenci leczeni IFN $\beta$ -1b przez  $\geq 12,8$  roku ( $\geq 80\%$  okresu obserwacji); B79 – pacjenci leczeni przez 1,5–12,8 roku (10–79% okresu obserwacji); B10 – pacjenci leczeni przez <1,5 roku (<10% okresu obserwacji); N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych w danej grupie

### 7.1.5. Działania niepożądane

Wystąpienie działań niepożądanych oceniano tylko w jednym badaniu włączonym do analizy (Ebers 2009).

W badaniu tym porównywano odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane pomiędzy grupą pacjentów, którzy przez ostatnie dwa lata nie stosowali IFN $\beta$ -1b (grupa INF $\beta$ (-); n = 175), a grupą chorych leczonych w tym czasie IFN $\beta$ -1b (INF $\beta$ (+); n = 69). W grupie kontrolnej pacjenci w trakcie obserwacji otrzymywali inne rodzaje terapii SM (w tym INF $\beta$ -1a lub octan glatirameru), stąd występowanie w tej grupie zdarzeń związanych z wkluciem.

W grupie INF $\beta$ (+) odsetek pacjentów z reakcją w miejscu wklucia był znamienne wyższy niż w grupie kontrolnej (81,2% vs 43,4%; p < 0,0001). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic odnośnie do pozostałych działań niepożądanych, takich jak: gorączka, bóle głowy, złe samopoczucie,

bóle mięśni, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, objawy grypopodobne czy depresja (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**Działania niepożądane określonego rodzaju w trakcie leczenia IFN $\beta$ -1b na podstawie Ebers 2009 [60–62]**

AE	IFN $\beta$ (+)		IFN $\beta$ (-)		wartość p
	n/N	%	n/N	%	
Gorączka	15/69	21,7	42/175	24,0	0,7405
Reakcje w miejscu wkłucia <sup>a</sup>	56/69	81,2	76/175	43,4	<0,0001
Ból głowy	19/69	27,5	32/175	18,3	0,1182
Złe samopoczucie	16/69	23,2	33/175	18,9	0,4796
Bóle mięśni	15/69	21,7	29/175	16,6	0,3588
Podwyższenie poziomu transaminaz wątrobowych	7/69	10,1	6/175	3,4	0,0535
Objawy grypopodobne	22/69	31,9	50/175	28,6	0,6415
Depresja	29/69	42,0	81/175	46,3	0,5706

IFN $\beta$ (+): pacjenci leczeni IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ (-): pacjenci nieleczeni IFN $\beta$ -1b; N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych w danej grupie; a) niektórzy pacjenci w grupie IFN $\beta$ (-) otrzymywali inne rodzaje terapii SM (w tym IFN $\beta$ -1a lub octan glatirameru), stąd występowanie w tej grupie zdarzeń związanych z wkłuciem.

### 7.1.6. Zgony

W badaniu **ASSURANCE** podano informację, że w trakcie 15 lat od momentu pierwotnej randomizacji łącznie zmarło 14 pacjentów. Sześciu z nich przydzielono w ramach pierwotnej randomizacji do grupy leczonej IFN $\beta$ -1a i.m., pozostałych 8 chorych do grupy placebo. Mediana czasu do zgonu pacjentów początkowo leczonych IFN $\beta$ -1a i.m. wynosiła 12,4 roku, natomiast dla pacjentów przydzielonych początkowo do grupy placebo 6,9 roku. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ( $p = 0,0584$ ). [58]

W badaniu **Ebers 2009** podano informację, że spośród 328 pacjentów włączonych do analizy długoterminowej 35 chorych zmarło (10,7%). Większość zgonów miała miejsce po ponad 20 latach od pojawienia się pierwszych objawów choroby. W grupie pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do grupy placebo raportowano 20 zgonów (18,3%), w grupie leczonej początkowo IFN $\beta$ -1b w dawce 50  $\mu$ g zaobserwowano 9 zgonów (8,3%), natomiast spośród pacjentów przydzielonych pierwotnie do grupy leczonej IFN $\beta$ -1b w dawce 250  $\mu$ g zmarło 6 chorych (5,4%). Stwierdzono istotne statystycznie różnice na niekorzyść grupy pierwotnie zrandomizowanej do placebo zarówno w porównaniu z grupą leczoną IFN $\beta$ -1b w dawce 50  $\mu$ g ( $p = 0,0443$ ), jak również w porównaniu z grupą IFN $\beta$ -1b w dawce 250  $\mu$ g ( $p = 0,0029$ ). [60–62]

W żadnym z badań włączonych do analizy nie zamieszczono informacji, jak długo pacjenci stosowali IFN $\beta$ -1b przed zgonem, stąd nie jest możliwe wnioskowanie o wpływie długoterminowego stosowania tej terapii na długość życia chorych.

### 7.1.7. Jakość życia

W badaniu **ASSURANCE** porównywano jakość życia pacjentów, którzy stosowali IFN $\beta$ -1a i.m. przez dłuższy okres czasu (średnio 12,1 roku) oraz chorych leczonych krócej (przez średnio 6,4 roku). Ocenę jakości życia przeprowadzono przy użyciu kwestionariusza SF-36. [58]

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść pacjentów stosujących IFN $\beta$ -1a i.m. dłużej odnośnie do zdrowia fizycznego (53,0 vs 27,7;  $p < 0,001$ ), ograniczeń związanych ze zdrowiem fizycznym (46,0 vs 27,8;  $p < 0,05$ ), ogólnej percepcji zdrowia (64,0 vs 51,4;  $p < 0,05$ ) oraz aktywności towarzyskiej (83,9 vs 68,0;  $p < 0,05$ ). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic odnośnie do pozostałych obszarów (witalność, stan emocjonalny, zdrowie psychiczne, ból fizyczny). [58]

Spośród pacjentów, którzy stosowali IFN $\beta$ -1a i.m. przez dłuższy okres czasu, 89% określiło swój aktualny stan zdrowia jako „doskonały”, „bardzo dobry” lub „dobry”, w porównaniu do 70% spośród chorych, przyjmujących leczenie krócej. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ( $p = 0,0127$ ). [58]

W badaniu ASSURANCE pacjenci oceniali również stopień niezależności od pomocy osób trzecich (*independency of self-care*) przy wykorzystaniu skali VAS. Pacjenci, którzy przyjmowali IFN $\beta$ -1a i.m. przez dłuższy okres czasu, charakteryzowali się większą samodzielnością niż chorzy leczeni krócej (3,0 vs 9,0;  $p = 0,002$ ). [58]

### 7.1.8. Podsumowanie

Ocenę skuteczności długoterminowej przeprowadzono w oparciu o 6 badań, przy czym w trzech porównywano grupę leczoną INF $\beta$  przez dłuższy okres czasu z grupą leczoną przez krótszy okres czasu. W pozostałych trzech pracach porównywano grupę leczoną INF $\beta$  z grupą kontrolną niestosującą takiego leczenia, aczkolwiek grupy te nie były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej.

Dostępne badania wskazują, że stosowanie INF $\beta$  przez dłuższy okres czasu, w porównaniu z terapią krótszą, związane jest z istotną statystycznie redukcją stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, redukcją odsetka pacjentów z wynikiem EDSS  $\geq 6$  pkt, jak również odsetka pacjentów z EDSS  $\geq 7$  pkt, redukcją ryzyka wystąpienia rzutu oraz wydłużeniem czasu do progresji choroby. Ponadto, przyczynia się do poprawy jakości życia. Jednocześnie jedynym działaniem niepożądanym, częściej raportowanym w grupie leczonej długotrwale INF $\beta$ , były dolegliwości w miejscu podania leku.

**Tabela 20.**  
**Podsumowanie wyników dotyczących długoterminowej oceny klinicznej IFN $\beta$**

Punkt końcowe	INFB (+) vs INFB (-)		Źródło
	Wynik	Istotność statystyczna	
Redukcja ryzyka wystąpienia rzutu	-81% CI <sub>95%</sub> [-86%; -73%] <sup>a</sup> -38% CI <sub>95%</sub> [-52%; -18%] <sup>b</sup>	Przewaga INFB(+)	Trojano 2006
Średni wynik w skali EDSS	4,4 vs 5,7; p = 0,011	Przewaga INFB(+)	ASSURANCE
Średnia zmiana wyniku EDSS	2,3 vs 3,3; p = 0,011	Przewaga INFB(+)	ASSURANCE
Odsetek pacjentów z EDSS $\geq$ 4	64% vs 83%; p = 0,062	NS	ASSURANCE
	21% vs 28%	bd	Trojano 2007
	18,6% vs 8,6% <sup>d</sup>	NS	Shirani 2012
	18,6% vs 29,5% <sup>e</sup>	NS	Shirani 2012
Odsetek pacjentów z EDSS $\geq$ 6	32% vs 62%; p = 0,007	Przewaga INFB(+)	ASSURANCE
	36% vs 47% vs 39% <sup>c</sup>	NS	Ebers 2009
	10,8% vs 5,3% <sup>d</sup>	NS	Shirani 2012
	10,8% vs 23,1% <sup>e</sup>	NS	Shirani 2012
Odsetek pacjentów z EDSS $\geq$ 7	9% vs 33%; p = 0,008	Przewaga INFB(+)	ASSURANCE
Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby (wzrost EDSS $\geq$ 1)	26,8% vs 16,7%; p = 0,326	NS	ASSURANCE
Czas do progresji (tj. do wzrostu EDSS $\geq$ 1)	73 vs 37 mies.; p = 0,002	Przewaga INFB(+)	Carmona 2008
Odsetek pacjentów z progresją do SPMS	29% vs 44% vs 34% <sup>c</sup>	NS	Ebers 2009
Czas do przejścia choroby SPMS	14 vs 13 vs 11 lat	NS	Ebers 2009
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	375 vs 313 dni; p = 0,26	NS	Carmona 2008
SF-36 (ogólna percepcja)	64% vs 51%; p<0,05	Przewaga INFB(+)	ASSURANCE
SF-36 (zdrowie fizyczne)	53% vs 28%; p<0,001	Przewaga INFB(+)	ASSURANCE
SF-36 (ograniczenia związane ze zdrowiem fizycznym)	46% vs 28%; p<0,05	Przewaga INFB(+)	ASSURANCE
SF-36 (aktywność towarzyska)	84% vs 68%; p<0,05	Przewaga INFB(+)	ASSURANCE

a) Wynik dla porównania podgrupy leczonej > 4 lata i < 2 lata;

b) Wynik dla porównania podgrupy leczonej 2–4 lat i < 2 lata;

c) podgrupy pacjentów leczonych IFN $\beta$ -1b przez: <10% okresu obserwacji (B10), 10–79% okresu obserwacji (B79),  $\geq$ 80% czasu obserwacji (B80);

d) grupa leczona vs równoczesna grupa nieleczona;

e) grupa leczona vs historyczna grupa nieleczona.

## 7.2. Wyniki długoterminowej oceny klinicznej poszczególnych preparatów IFN $\beta$

### 7.2.1. Rzuty

#### Wartości końcowe oraz średnia roczna zmiana liczby rzutów w okresie leczenia

Dane dotyczące średniej rocznej liczby rzutów raportowano w 8 badaniach, spośród których w trzech (Bencsik 2006, Milanese 2005, Paolillo 2002) wyniki zaprezentowano w postaci zmiany procentowej,

w jednym w postaci zmiany punktowej, w pozostałych zaś dostępne były jedynie wartości średnie na koniec okresu obserwacji.

W czterech badaniach zaobserwowano, że stosowanie IFN $\beta$  związane było ze znamiennej statystycznie redukcją średniej liczby rzutów w porównaniu z okresem przed terapią. W pozostałych pracach nie podano informacji na temat istotności statystycznej zmian względem wartości wyjściowych (Tabela 21).

Wyniki dostępnych badań wskazują, że średnia roczna liczba rzutów po zakończeniu okresu obserwacji w grupie IFN $\beta$ -1a i.m. wynosiła od 0,27 do 0,75 epizodów, w grupie IFN $\beta$ -1b od 0,24 do 0,66 epizodów, natomiast w grupie IFN $\beta$ -1a s.c. od 0,41 do 0,61 epizodów (Tabela 21).

Stosowanie każdego z ocenianych preparatów IFN $\beta$  związane było z około 80-procentową redukcją średniej liczby rzutów w porównaniu z okresem poprzedzającym rozpoczęcie terapii immunomodulującej (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
Średnia roczna liczba rzutów przypadająca na pacjenta – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$

Badanie (Liczebność grupy)	N	Okres interwencji	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Zmiana	Wartość p dla zmiany
<b>IFN<math>\beta</math>-1a i.m.</b>						
Milanese 2005 [71]	115	5 lat	bd	bd	-81%	bd
Patti 2006 [75]	62	6 lat	1,31	0,32	0,99 pkt.	<0,0001
Rio 2005 [13]	165	5 lat	1,07 $\pm$ 0,5	0,27 $\pm$ 0,56	bd	bd
Trojano 2005 [83]	395	4 lata	1,1 $\pm$ 0,9	0,64	bd	<0,0001
<b>IFN<math>\beta</math>-1b</b>						
Bencsik 2006	28	6 lat	1,29	0,25	-80%	p < 0,001
Milanese 2005 [71]	67	5 lat	bd	bd	-86%	bd
Patti 2006 [75]	64	6 lat	1,31	0,41	0,90 pkt	<0,0001
Rio 2005 [80]	176	5 lat	1,36 $\pm$ 0,7	0,24 $\pm$ 0,48	bd	bd
Trojano 2005 [83]	294	4 lata	0,8 $\pm$ 0,7	0,66	bd	<0,0001
<b>IFN<math>\beta</math>-1a s.c.</b>						
Milanese 2005 [71]	63	5 lat	bd	bd	-79%	bd
Patti 2013 [76]	201	5,6 roku	bd	0,21	bd	bd
PRISMS-8 [78]	382	6/8 lat <sup>a</sup>	bd	0,61	bd	bd
Rio 2005 [80]	152	5 lat	1,21 $\pm$ 0,5	0,41 $\pm$ 0,80	bd	bd
Trojano 2005 [83]	397	4 lata	1,1 $\pm$ 1,1	0,59	bd	<0,0001
<b>IFN<math>\beta</math>-1a s.c./IFN<math>\beta</math>-1b</b>						
Paolillo 2002 [74]	68	6 lat	1,6	0,52	-68,6%	<0,01

a) część pacjentów przyjmowała PLC przez 2 pierwsze lata;  
N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych danym preparatem.

## Średnia roczna liczba rzutów w kolejnych latach leczenia

Dane dotyczące średniej liczby rzutów w kolejnych latach leczenia IFN $\beta$  dostępne były w 3 badaniach, w których porównywano dostępne preparaty między sobą (IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b i IFN $\beta$ -1a s.c.). W żadnym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w ocenianych punktach czasowych (Tabela 22).

Zaobserwowano dość spójną tendencję, gdzie w kolejnych latach leczenia IFN $\beta$  średnia roczna liczba rzutów numerycznie ulegała zmniejszeniu, a średnia procentowa redukcja liczby epizodów numerycznie ulegała zwiększeniu. Wyjątkiem była grupa IFN $\beta$ -1a s.c. w badaniu Rio 2005, w którym tendencja była odwrotna, aczkolwiek średnia roczna liczba rzutów choroby obserwowana w 5. roku leczenia była tylko nieznacznie większa niż w 1. roku (odpowiednio 0,41 vs 0,31). W żadnej z publikacji nie podano informacji, czy różnice pomiędzy poszczególnymi latami były znamienne statystycznie, tym niemniej uprawione wydaje się stwierdzenie, że skuteczność IFN $\beta$  mierzona średnią liczbą rzutów w dłuższym horyzoncie czasowym jest co najmniej taka sama jak skuteczność krótkoterminowa (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Średnia roczna liczba rzutów przypadających na pacjenta w kolejnych latach leczenia – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$

	IFN $\beta$ -1a i.m.	IFN $\beta$ -1b	IFN $\beta$ -1a s.c.	Różnica między grupami
<b>Redukcja średniej rocznej liczby rzutów (Milanese 2005; N = 245) [71]</b>				
<b>1. rok</b>	-63%	-67%	-40%/-58% <sup>a</sup>	bd
<b>2. rok*</b>	-76%	-74%	-50%/-60% <sup>a</sup>	bd
<b>3. rok*</b>	-82%	-80%	-62%/-54% <sup>a</sup>	bd
<b>4. rok*</b>	-82%	-82%	-75%/-75% <sup>a</sup>	bd
<b>5. rok</b>	-81%	-86%	-79%/-79% <sup>a</sup>	bd
<b>Średnia roczna liczba rzutów (Rio 2005; N = 493) [80]</b>				
<b>Baseline</b>	1,07 $\pm$ 0,5 (N = 165)	1,36 $\pm$ 0,7 (N = 176)	1,21 $\pm$ 0,5 (N = 152)	< 0,05
<b>1. rok</b>	0,36 $\pm$ 0,78 (N = 146)	0,48 $\pm$ 0,80 (N = 162)	0,31 $\pm$ 0,74 (N = 131)	NS
<b>2. rok</b>	0,40 $\pm$ 0,68 (N = 127)	0,37 $\pm$ 0,62 (N = 152)	0,30 $\pm$ 0,60 (N = 103)	NS
<b>3. rok</b>	0,24 $\pm$ 0,51 (N = 89)	0,35 $\pm$ 0,61 (N = 134)	0,32 $\pm$ 0,62 (N = 62)	NS
<b>4. rok</b>	0,29 $\pm$ 0,60 (N = 63)	0,30 $\pm$ 0,67 (N = 127)	0,41 $\pm$ 0,72 (N = 46)	NS
<b>5. rok</b>	0,27 $\pm$ 0,56 (N = 37)	0,24 $\pm$ 0,48 (N = 114)	0,41 $\pm$ 0,80 (N = 17)	NS
<b>Średnia roczna liczba rzutów (Trojano 2005; N = 1173) [83]</b>				
<b>Baseline</b>	1,1 $\pm$ 0,9 (N = 395)	0,8 $\pm$ 0,7 (N = 294)	1,1 $\pm$ 1,1/1,5 $\pm$ 1,7 <sup>a</sup> (N = 397/87)	p < 0,01
<b>2. rok (N = 788)*</b>	0,65	0,63	0,55/0,53 <sup>a</sup>	p = 0,16 <sup>c</sup>

	IFNβ-1a i.m.	IFNβ-1b	IFNβ-1a s.c.	Różnica między grupami
<b>4. rok*</b> (N = 420)	0,64	0,66	0,59/- <sup>b</sup>	p = 0,16 <sup>c</sup>
<b>&gt; 4. rok*</b> (N = 354)	0,45	0,46	0,41/- <sup>b</sup>	p = 0,16 <sup>c</sup>

\* wyniki odczytane z wykresu;

a) 22/44 µg;

b) brak danych ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów pozostałych w badaniu;

c) dla różnicy wartości końcowych;

N – liczba pacjentów biorących udział w badaniu.

### Odsetek pacjentów wolnych od rzutów w okresie obserwacji

Dane dotyczące odsetka pacjentów bez rzutów raportowano w 4 badaniach. W badaniu Patti 2006 po 6 latach leczenia odsetek pacjentów wolnych od rzutów wynosił około 7% zarówno w grupie IFNβ-1a i.m., jak również w grupie IFNβ-1b. Z kolei w badaniu Rio 2005 po 4 latach leczenia ponad połowa chorych leczonych IFNβ-1a i.m. pozostała wolna od rzutów, podczas gdy w grupach IFNβ-1b i IFNβ-1a s.c. odsetek ten nie przekraczał 40%, aczkolwiek zaobserwowane różnice nie były znamienne statystycznie. W pozostałych badaniach odsetek pacjentów wolnych od rzutów wahał się od 10% do 25% (Tabela 23).

Tabela 23.

Odsetek pacjentów wolnych od rzutów w okresie obserwacji – wyniki dla poszczególnych preparatów IFNβ

Badanie	Okres interwencji	IFNβ-1a i.m.	IFNβ-1b	IFNβ-1a s.c.	Różnica między grupami
<b>Paolillo 2002 [74]</b>	6 lat	-	-	25,4% (N = 67)	nd
<b>Patti 2006 [75]</b>	6 lat	7,5% (N = 62)	7,4% (N = 64)	-	bd
<b>PRISMS-8</b>	6/8 lat <sup>a</sup>	-	-	10,2% (N = 382)	nd
<b>Rio 2005 [80]</b>	4 lata <sup>b</sup>	52% (N = 165)	35% (N = 176)	39% (N = 152)	NS

N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych danym preparatem;

a) Część pacjentów przyjmowała PLC przez 2 pierwsze lata;

b) Średnia (SD) okresu obserwacji w badaniu wynosi 48,3 (28,7) mies.

### Czas do wystąpienia pierwszego rzutu

Czas do wystąpienia rzutu podano w badaniu Patti 2006. Wyniki wskazują, że u pacjentów leczonych IFNβ-1a i.m. pierwszy rzut występował później niż w grupie IFNβ-1b (522 vs 408 dni; p = 0,09), aczkolwiek różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie (Tabela 24).

Tabela 24.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu – wyniki dla poszczególnych preparatów IFNβ

Badanie	N	Okres interwencji	IFNβ-1a i.m.	IFNβ-1b	IFNβ-1a s.c.	Różnica między grupami
<b>Patti 2006 [75]</b>	126	6 lat	17,17 mies. (N = 62)	13,43 mies. (N = 64)	-	p = 0,09

N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych danym preparatem.

## 7.2.2. Ocena stopnia niepełnosprawności za pomocą skali EDSS

Dane dotyczące stopnia niepełnosprawności w skali EDSS raportowano w 8 badaniach.

W największym dostępnym badaniu (Trojano 2005) zaobserwowano istotny statystycznie wzrost EDSS względem wartości wyjściowych we wszystkich analizowanych grupach, przy czym numerycznie najmniejsze nasilenie niepełnosprawności odnotowano w grupie IFN $\beta$ -1a i.m. (0,31 pkt), a największe w grupie IFN $\beta$ -1b (0,57 pkt). Różnice pomiędzy IFN $\beta$ -1a i.m. a pozostałymi komparatorami nie były jednak istotne statystycznie (Tabela 25; Tabela 26).

Wyniki dostępnych badań pozwalają stwierdzić, że zmiana wyniku w skali EDSS po 4–5 latach leczenia wynosiła od 0,3 do 0,5 pkt u pacjentów leczonych IFN $\beta$ -1a i.m., od 0,5 do 0,57 pkt u osób otrzymujących IFN $\beta$ -1b oraz 0,46 do 0,50 pkt w przypadku stosowania IFN $\beta$ -1a s.c. (Tabela 26). Oznacza to, że średnie pogorszenie wyniku w skali EDSS u pacjentów leczonych IFN $\beta$  w 5-letnim horyzoncie czasowym wynosi około 0,5 pkt, a zatem było mniejsze niż zmiana uznawana za istotną klinicznie, gdyż większość autorów progresję SM definiuje jako wzrost EDSS  $\geq$  1 pkt. [75, 80, 84]

W badaniu **Mezei 2012** w grupie stosującej terapię INF $\beta$  w okresie >6 lat zmiana wyniku w skali EDSS wynosiła 0,2 w grupie IFN $\beta$ -1a i.m. i 1,1 w grupie pacjentów leczonych IFN $\beta$ -1b, a zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. (Tabela 25; Tabela 26).

W badaniu **PRISMS-8** po 8 latach obserwacji średnia zmiana w skali EDSS wynosiła 1,1 pkt, przy czym nie podano, czy różnica względem wartości wyjściowych była znamienna statystycznie (Tabela 25). Dodatkowym utrudnieniem przy interpretacji tego wyniku jest fakt, że populację stanowili pacjenci uczestniczący w badaniu RCT, w ramach którego przez pierwsze 2 lata jedna grupa stosowała INF $\beta$ , a druga – placebo. Oznacza to, że w 8-letnim horyzoncie czasowym, w którym oceniano zmianę w skali EDSS, połowa pacjentów była leczona IFN $\beta$  przez cały okres obserwacji (8 lat), natomiast druga połowa tylko przez 6 lat, co mogło mieć wpływ na wartość średnią w skali EDSS .

Dane umożliwiające porównanie poszczególnych preparatów IFN $\beta$  odnośnie do wpływu na stopień niepełnosprawności w skali EDSS dostępne były w 6 badaniach (Tabela 26). Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą stosującą IFN $\beta$ -1a i.m. a IFN $\beta$ -1b po 6 latach leczenia odnośnie do średniej zmiany wyniku w skali EDSS w badaniu Mezei 2012. W pozostałych pracach różnice nie były istotne statystycznie (Khan 2012, Milanese 2005, Trojano 2005). Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic odnośnie do końcowych wartości EDSS po 6 latach (Patti 2006), jak również pod względem odsetka pacjentów z EDSS  $\geq$  6 po 4 latach leczenia (Rio 2005).



**Tabela 25.**  
Średni wynik w skali EDSS – analiza dla poszczególnych preparatów IFNβ

Badanie	N	Okres interwencji	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Średnia zmiana	Wartość p dla zmiany
<b>IFNβ-1a i.m.</b>						
Milanese 2005 [71]	115	5 lat	bd	bd	± 0,5	NS
Mezei 2012 [70]	27	>6 lat <sup>a</sup>	2,1 (1,0)	1,9 (1,4)	0,2 (0,9)	bd
Patti 2006 [75]	62	6 lat	2,21 (0,87)	3,22 (1,47)	1,01 (1,35)	bd
Trojano 2005 [83]	395	4 lata <sup>b</sup>	2,1 (1,0)	bd	0,31	< 0,0001
<b>IFNβ-1b</b>						
Bencsik 2006 [68]	36	6 lat	1,77 (1,19)	2,21 (1,48)	bd	0,016
Milanese 2005 [71]	67	5 lat	bd	bd	±0,5	NS
Mezei 2012 [70]	20	>6 lat <sup>a</sup>	3,4 (1,3)	4,5 (2,1)	1,1 (1,5)	bd
Patti 2006 [75]	64	6 lat	2,37 (1,00)	3,34 (1,47)	0,97 (1,47)	bd
Trojano 2005 [83]	294	4 lata <sup>b</sup>	4,0 (1,6)	bd	0,57	< 0,0001
<b>IFNβ-1a s.c.</b>						
Milanese 2005 [71]	63	5 lat	bd	bd	±0,5	NS
Patti 2013 [76]	201	5,6 lat	bd	2,0 (2) <sup>c</sup>	bd	bd
PRISMS-8 [78]	382	6/8 lat <sup>d</sup>	bd	bd	1,1 (1,67)	bd
Trojano 2005 [83]	397	4 lata <sup>b</sup>	2,7 (1,1) <sup>e</sup>	bd	0,46 <sup>e</sup>	< 0,0001
<b>IFNβ-1a s.c./IFNβ-1b</b>						
Paolillo 2002 [74]	67	6 lat	2,2	3,1	bd	bd

Wyniki w postaci średnia (SD), chyba że podano inaczej w odrębnych komórkach;

N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych danym preparatem;

a) w badaniu okres interwencji trwał średnio 54 (3–112) mies;

b) po 4 latach wynik EDSS osiągnął fazę *plateau*;

c) mediana (zakres międzykwartylowy);

d) część pacjentów przyjmowała przez 2 pierwsze lata PLC;

e) IFNβ-1a s.c. w dawce 22 µg.

**Tabela 26.**  
Wyniki badań porównujących poszczególne preparaty IFNβ (średnia zmiana wyniku w skali EDSS)

Badanie	Okres interwencji	IFNβ-1a i.m.	IFNβ-1b	IFNβ-1a s.c.	Różnica pomiędzy grupami
Khan 2012 [69]	5 lat	0,41 (1,36) (N = 53)	0,47 (1,5) (N = 101)		NS
Milanese 2005 [71]	5 lat	< ±0,5 (N = 115)	< ±0,5 (N = 67)	< ±0,5 (N = 63)	NS
Mezei 2012 [70]	>6 lat	0,2 (0,9) (N = 6)	1,1 (1,5) (N = 16)	-	IS
Patti 2006 [75]	6 lat	1,01 (1,35) (N = 53)	0,97 (1,47) (N = 54)	-	NS
Rio 2005 [80]	4 lata	bd (N = 165)	bd (N = 176)	bd (N = 152)	NS
Trojano 2005 [83]	4 lata	0,31 (N = 395)	0,57 (N = 294)	0,46 (N = 484)	NS

Wyniki przedstawione w postaci średnia (SD);

N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych danym preparatem.

## Zmiana średniego wyniku w skali EDSS w zależności od czasu leczenia

W 2 badaniach oceniano zmianę wyniku w skali EDSS w kolejnych latach leczenia różnymi preparatami IFN $\beta$  (IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c.).

W badaniu **Trojano 2005** we wszystkich porównywanych grupach obserwowano istotną statystycznie zmianę wyniku w skali EDSS po 4 latach obserwacji w porównaniu z wartościami wyjściowymi ( $p < 0,0001$ ). W 3. roku od rozpoczęcia badania pogorszenie wyniku EDSS w ramieniu IFN $\beta$ -1b było istotnie statystycznie większe niż w grupach IFN $\beta$ -1a i.m. i IFN $\beta$ -1a s.c. ( $p < 0,05$ ), natomiast w pozostałych punktach czasowych różnice pomiędzy lekami nie osiągały poziomu istotności statystycznej (Tabela 27).

W badaniu **Mezei 2012** w obserwowanych grupach po 2 i 4 latach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmiany wyniku w skali EDSS. Dopiero w > 6-letnim okresie obserwacji różnica pomiędzy grupami osiągnęła znamienność statystyczną na korzyść Aveonexu w porównaniu z IFN $\beta$ -1b ( $p = 0,003$ ) (Tabela 27).

Tabela 27.

Średnia zmiana wyniku w skali EDSS w kolejnych latach leczenia na podstawie badania Trojano 2005 [83]

Okres interwencji	IFN $\beta$ -1a i.m.	IFN $\beta$ -1b	IFN $\beta$ -1a s.c.(22)	IFN $\beta$ -1a s.c.(44)	Różnica pomiędzy grupami
<b>Trojano 2005 [83]</b>					
Przed leczeniem	2,1 (1,0) (N = 395)	4,0 (1,6) (N = 294)	2,7 (1,1) (N = 397)	3,0 (1,3) (N = 87)	NS
2 rok <sup>a</sup> (N = 778)	0,08	0,25	0,17	0,20	NS
3 rok <sup>a</sup> (N = 585)	0,21	0,53	0,27	0,25	$p < 0,05^b$
4 rok <sup>a</sup> (N = 420)	0,31	0,57	0,46	bd	NS
> 4 rok <sup>a</sup> (N = 354)	0,25	0,53	0,40	bd	NS
<b>Mezei 2012 [70]</b>					
Przed leczeniem	2,1 (1,0) (N = 27)	3,4 (1,3) (N = 21)	-	2,6 (1,1) (N = 7)	0,011
2 lata	0,0 (0,5) (N = 27)	-0,1 (0,8) (N = 20)	-	0,4 (0,6) (N = 7)	NS
4 lata	-0,1 (0,6) (N = 27)	0,4 (1,1) (N = 20)	-	0,3 (0,5) (N = 7)	NS
>6 lat	0,2 (0,9) (N = 6)	1,1 (1,5) (N = 16)	-	bd	0,003

N – liczba pacjentów w kolejnych latach badania;

Wyniki zaprezentowane w postaci średnia (SD);

a) wartości odczytane z wykresu;

b) dla porównania IFN $\beta$ -1b vs pozostałe IFN $\beta$ .

## Przebieg choroby w postaci wtórnie-postępującą

Dane dotyczące odsetka pacjentów z progresją do SPMS podano w 7 badaniach. Odsetek ten znacznie różnił się pomiędzy badaniami. W przypadku IFN $\beta$ -1a i.m. mieścił się w przedziale od 5% do 32%, dla IFN $\beta$ -1b wynosił od 0% do 31,5%, a dla IFN $\beta$ -1a s.c. od 3% do 31,51%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IFN $\beta$ -1a i.m. a pozostałymi preparatami ani w badaniu Patti 2006, porównującym IFN $\beta$ -1a i.m. z IFN $\beta$ -1b (dane z publikacji), ani w pracy Milanese 2005 (obliczenia własne), oceniającej wszystkie 3 preparaty (Tabela 28).

**Tabela 28.**  
Odsetek pacjentów z progresją do SPMS – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$

Badanie	Okres interwencji	IFN $\beta$ -1a i.m.	IFN $\beta$ -1b	IFN $\beta$ -1a s.c.	Różnica między grupami
Bencsik 2006 [68]	6 lat	-	5,56% (N = 36)	-	nd
PRISMS-8 [78]	6/8 lat <sup>a</sup>	-	-	19,7% (N = 381)	nd
Mezei 2012 [70]	4,4 lat <sup>b</sup>	0% (N = 27)	19,0% (N = 21)	0% (N = 7)	nd
Milanese 2005 [71]	5 lat	5% (N = 115)	0% (N = 65)	3% (N = 63)	RR = 7,40 [0,42; 129,22] <sup>c</sup> RR = 1,64 [0,34; 7,90] <sup>d</sup>
Paolillo 2002 [74]	6 lat	-	11,9% (N = 67)	-	nd
Patti 2006 [75]	6 lat	32,1% (N = 53)	31,5% (N = 54)	-	NS
Tilbery 2006 [82]	5 lat	-	31,51% (N = 292 <sup>e</sup> )	-	nd

a) część pacjentów przyjmowała przez 2 pierwsze lata PLC;  
b) średni czas leczenia wynosił 54 (3–112) mies.;  
c) IFN $\beta$ -1a i.m. vs IFN $\beta$ -1b;  
d) IFN $\beta$ -1a i.m. vs IFN $\beta$ -1a s.c.;  
e) 10 pacjentów przyjmowało leczenie octanem glatirameru;  
N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych danym preparatem.

### 7.2.3. Progresja choroby

Dane dotyczące odsetka pacjentów z progresją choroby raportowano w 4 badaniach. W większości prac progresję definiowano jako pogorszenie wyniku w skali EDSS o co najmniej 1 pkt, utrzymujące się przez co najmniej 6 miesięcy. W części prac wymagano dodatkowo, aby utrzymywało się do końca okresu obserwacji. Szczegółowe zestawienie definicji przyjętych w poszczególnych badaniach znajduje się w Aneksie (Rozdz. 15.1).

Dostępne badania wskazują, że odsetek pacjentów z progresją wynosił od 23% do 48% dla IFN $\beta$ -1a i.m., od 15% do 36% dla IFN $\beta$ -1b oraz od 35% do 56% dla IFN $\beta$ -1a s.c. W badaniu Rio 2005 bezpośrednio porównującym wszystkie 3 preparaty nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 29).

W badaniu **Patti 2013** oceniającym IFN $\beta$ -1a s.c., raportowano odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby, który wynosił 84% po 3 latach oraz 71% po 5 latach terapii (Tabela 30). Spośród pacjentów, którzy byli wolni od progresji po 3 latach leczenia 82% utrzymywało niezmienny wynik w odniesieniu do sprawności fizycznej w ciągu kolejnych 2 lat.

**Tabela 29.**  
Odsetek pacjentów z progresją choroby - wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$

Badanie	Okres interwencji	IFN $\beta$ -1a i.m.	IFN $\beta$ -1b	IFN $\beta$ -1a s.c.	Różnica między grupami
Paolillo 2002 [74]	6 lat	-		40,3% (N = 67)	ND
Patti 2006 [75]	6 lat	38,46% (N = 62)	36,36% (N = 64)	-	NS
PRISMS-8 [78]	6/8 lat <sup>a</sup>	-	-	51,3% (N = 382) <sup>b</sup>	ND
Rio 2005 [80]	4 lata	23,4% (N = 165)	24,4% (N = 176)	34,8% (N = 152)	NS

N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych danym preparatem;

a) część pacjentów przyjmowała przez 2 pierwsze lata PLC;

b) IFN $\beta$ -1a s.c. 22  $\mu$ g/44  $\mu$ g.

**Tabela 30.**  
Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby (IFN $\beta$ -1a s.c.)

Badanie	Okres interwencji	3 lata		5 lat		wartość p
		N	%	N	%	
Patti 2013 [76]	5,6 lat	bd	84%	201	71%	bd

#### 7.2.4. Utrata pacjentów z badania ogółem

Uważa się, iż konieczność przerwania leczenia, zwłaszcza raportowana w warunkach zbliżonych do codziennej praktyki klinicznej, odzwierciedla wypadkową skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Dane dla tego punktu końcowego raportowano w 9 badaniach. Stwierdzono, że odsetek pacjentów przerywających terapię IFN $\beta$ -1a i.m. wynosił od 6% do 27%, IFN $\beta$ -1b od 16% do 50% oraz IFN $\beta$ -1a s.c. od 7% do 38% (Tabela 31).

W badaniu **Trojano 2005** odsetek pacjentów przerywających leczenie był istotnie statystycznie wyższy w grupie IFN $\beta$ -1b niż w grupach IFN $\beta$ -1a i.m. lub IFN $\beta$ -1a s.c. (19% vs 6% vs 7%;  $p < 0,05$ ). W pozostałych pracach nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
**Utrata z badania ogółem – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$**

Badanie	Okres interwencji	IFN $\beta$ -1a i.m.	IFN $\beta$ -1b	IFN $\beta$ -1a s.c.	Różnica między grupami
Bencsik 2006 [68]	6 lat	-	22,22% (N = 36)	-	ND
Milanese 2005 [71]	5 lat	27% (N = 115)	38% (N = 65)	37% (N = 63) <sup>f</sup>	RR = 0,70 [0,46; 1,08] <sup>a</sup> RR = 0,74 [0,47; 1,15] <sup>b</sup>
NCT00235989	4,9 lat <sup>c</sup>	-	50% (N = 16)	-	ND
Paolillo 2002 [74]	6 lat	-	-	16,1% (N = 68)	ND
Patti 2006 [75]	6 lat	14,5% (N = 62)	15,6% (N = 64)	-	RR = 0,93 [0,41; 2,13]
Patti 2013 [76]	5,6 lat	-	-	24,2% (N = 265)	ND
Rio 2005 [80]	4 lata	12% (N = 165)	16% (N = 176)	10% (N = 152)	RR=0,76 [0,45; 1,30] <sup>a</sup> RR=1,23 [0,65; 2,31] <sup>b</sup>
Ruggieri 2003 [81]	5 lat	26% (N = 38)	48% (N = 56)	38% (N = 18)	p = 0,681 <sup>a</sup> p = 0,412 <sup>b</sup> p = 0,347 <sup>d</sup>
Trojano 2005 [83]	6 lat	6% (N = 395)	19% (N = 294)	7% (N = 484)	p < 0,05 <sup>e</sup>

a) IFN $\beta$ -1a i.m. vs IFN $\beta$ -1b;

b) IFN $\beta$ -1a i.m. vs IFN $\beta$ -1a s.c.;

c) 234 tyg.;

d) IFN $\beta$ -1b vs IFN $\beta$ -1a s.c.;

e) IFN $\beta$ -1b vs pozostałe preparaty;

f) 22/44  $\mu$ g;

N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych danym preparatem.

## 7.2.5. Utrata pacjentów z badania z powodu progresji choroby

Dane dla tego punktu końcowego raportowano w 3 badaniach. Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu progresji choroby wynosił od 2% do 8% dla IFN $\beta$ -1a i.m., od 2% do 3% dla IFN $\beta$ -1a s.c. oraz od 2% do 10% dla IFN $\beta$ -1b. W żadnym z badań nie podano informacji na temat istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. Na podstawie obliczeń własnych stwierdzono, że zarówno w badaniu Rio 2005, jak i Trojano 2005 różnice pomiędzy IFN $\beta$ -1a i.m. a każdym z pozostałych dwóch preparatów z osobna nie były znamienne statystycznie (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
**Utrata z badania z powodu progresji – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$**

Badanie	Okres interwencji	IFN $\beta$ -1a i.m.	IFN $\beta$ -1b	IFN $\beta$ -1a s.c.	Różnica między grupami
Rio 2005 [80]	4 lata	8% (N = 165)	10% (N = 176)	3% (N = 152)	RR = 0,71 [0,35; 1,43] <sup>a</sup> RR = 2,21 [0,80; 6,13] <sup>b</sup>
Trojano 2005 [83]	6 lat	2% (N = 395)	2% (N = 294)	2% (N = 484)	RR = 0,87 [0,29; 2,56] <sup>a</sup> RR = 0,86 [0,33; 2,23] <sup>b</sup>

N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych danym preparatem;

a) IFN $\beta$ -1a i.m. vs IFN $\beta$ -1b;

b) IFN $\beta$ -1a i.m. vs IFN $\beta$ -1a s.c..

### 7.2.6. Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności

Dane dotyczące utraty z badania związanej z brakiem skuteczności raportowano w 2 badaniach porównujących IFN $\beta$ -1a i.m. z pozostałymi interferonami oraz w badaniu oceniającym IFN $\beta$ -1a s.c., natomiast utratę z powodu wystąpienia rzutu choroby oceniano w jednej pracy (Milanese 2005).

W żadnej z prac nie przedstawiono wyników analizy statystycznej. Na podstawie obliczeń własnych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy IFN $\beta$ -1a i.m. a pozostałymi dwoma preparatami IFN $\beta$ , aczkolwiek w jednym badaniu (Portaccio 2008) zaobserwowano tendencję na korzyść IFN $\beta$ -1a s.c. w porównaniu z IFN $\beta$ -1a i.m. (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Utrata z badania z powodu braku skuteczności – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$

Badanie	Okres interwencji	IFN $\beta$ -1a i.m.	IFN $\beta$ -1b	IFN $\beta$ -1a s.c.	Różnica między grupami
Patti 2013 [76]	5,6 lat	-	-	4,2% (N = 265)	ND
Portaccio 2008 [77]	4,2 roku <sup>a</sup>	37,5% (N = 88)	21,74% (N = 46)	24,18% (N = 91)	RR = 1,73 [0,94; 3,18] <sup>b</sup> RR = 1,55 [0,99; 2,44] <sup>c</sup>
Ruggieri 2003 [81]	5 lat	15,8% (N = 38)	10,7% (N = 56)	5,6% (N = 18)	RR = 1,47 [0,51; 4,23] <sup>b</sup> RR = 2,84 [0,37; 21,89] <sup>c</sup>

N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych danym preparatem;

a) w grupie IFN $\beta$ -1a i.m. OI wynosił średnio 4,7 (2,5) roku, IFN $\beta$ -1b 6,0 (3,4) lat, IFN $\beta$ -1a s.c.(22) 3,1 (1,7) roku, IFN $\beta$ -1a s.c.(44) 2,4 (1,1) roku;

b) IFN $\beta$ -1a i.m. vs IFN $\beta$ -1b;

c) IFN $\beta$ -1a i.m. vs IFN $\beta$ -1a s.c..

### 7.2.7. Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych

Dane dotyczące utraty z badania z powodu działań niepożądanych raportowano w 9 badaniach, w tym w sześciu porównywano IFN $\beta$ -1a i.m. z pozostałymi preparatami. Ryzyko przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosiło od 0% do 13,6% w grupie IFN $\beta$ -1a i.m., od 0% do 30,4% w grupie IFN $\beta$ -1b oraz od 1,9% do 27,8% w grupie IFN $\beta$ -1a s.c. (Tabela 34).

W większości prac porównujących poszczególne leki między sobą odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie IFN $\beta$ -1a i.m. był numerycznie niższy niż w pozostałych grupach (IFN $\beta$ -1a s.c., IFN $\beta$ -1b). Tylko w jednej pracy (Portaccio 2008) ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w grupie IFN $\beta$ -1a i.m. było wyższe niż w grupie IFN $\beta$ -1a s.c., ale niższe niż dla IFN $\beta$ -1b (Tabela 34).

W żadnej publikacji nie przedstawiono wyników analizy statystycznej, natomiast na podstawie obliczeń własnych w trzech badaniach wykazano przewagę IFN $\beta$ -1a i.m. nad IFN $\beta$ -1b oraz brak różnic względem IFN $\beta$ -1a s.c. (Milanese 2005, Portaccio 2008, Trojano 2005). W pozostałych badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami lub oceniano tylko jeden rodzaj preparatu (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
**Utrata z badania z powodu działań niepożądanych - wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$**

Badanie	Okres interwencji	IFN $\beta$ -1a i.m.	IFN $\beta$ -1b	IFN $\beta$ -1a s.c.	Różnica między grupami
Bencsik 2006 [68]	6 lat	-	2,78% (N = 36)	-	ND
Milanese 2005 [71]	5 lat	3% (N = 115)	15% (N = 65)	6% (N = 63)	RR = 0,17 [0,05; 0,59] <sup>a</sup> RR = 0,41 [0,09; 1,78] <sup>p</sup>
NCT00235989	4,9 roku <sup>c</sup>	-	18,8% (N = 16)	-	ND
Patti 2006 [75]	6 lat	0% (N = 62)	6,3% (N = 64)	-	RR = 0,11 [0,01; 2,09]
Patti 2013 [76]	5,6 roku	-	-	1,9% (N = 265)	NDn
Portaccio 2008 [77]	4,2 roku <sup>d</sup>	13,6% (N = 88)	30,4% (N = 46)	7,7% (N = 91)	RR = 0,45 [0,23; 0,89] <sup>a</sup> RR = 1,77 [0,73; 4,29] <sup>p</sup>
Rio 2005 [80]	4 lata <sup>e</sup>	0% (N = 165)	0% (N = 176)	2% (N = 152)	RR = 1,07 [0,02; 53,43] <sup>a</sup> RR = 0,13 [0,01; 2,53] <sup>p</sup>
Ruggieri 2003 [81]	5 lat	10,5% (N = 38)	23,2% (N = 56)	27,8% (N = 18)	RR = 0,37 [0,13; 1,02] <sup>a</sup> RR = 0,38 [0,12; 1,24] <sup>p</sup>
Trojano 2005 [83]	6 lat	1% (N = 395)	6% (N = 294)	2% (N = 484)	RR = 0,21 [0,08; 0,55] <sup>a</sup> RR = 0,56 [0,20; 1,59] <sup>p</sup>

N – wyjściowa liczba pacjentów leczonych danym preparatem;

a) IFN $\beta$ -1a i.m. vs IFN $\beta$ -1b;

b) IFN $\beta$ -1a i.m. vs IFN $\beta$ -1a s.c.;

c) 234 tyg.

d) W grupie IFN $\beta$ -1a i.m. OI wynosił średnio 4,7 (2,5) roku, IFN $\beta$ -1b 6,0 (3,4) lat, IFN $\beta$ -1a s.c.(22) 3,1 (1,7) roku, IFN $\beta$ -1a s.c.(44) 2,4 (1,1) roku.

e) W badaniu średni okres obserwacji wynosił 48,0 (28,7) mies.

## 7.2.8. Działania niepożądane

W badaniu **Patti 2006** nie podano informacji na temat odsetka pacjentów, u których nastąpiły określone działania niepożądane, stwierdzono jedynie, że w grupie leczonej przez 6 lat IFN $\beta$ -1a i.m. istotnie częściej niż w grupie stosującej przez ten czas IFN $\beta$ -1b występowały bóle głowy, natomiast w grupie Betafaronu istotnie statystycznie częściej zdarzały się przypadki reakcji w miejscu wkłucia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do występowania pozostałych działań niepożądanych. [75]

W badaniu **Paolillo 2002** przez pierwsze 2 lata u wszystkich pacjentów stosowano IFN $\beta$ -1a s.c., a następnie przez kolejne 4 lata IFN $\beta$ -1a s.c. lub IFN $\beta$ -1b. Nie przedstawiono szczegółowych danych odnośnie do częstości występowania działań niepożądanych. Zamieszczono jedynie informację, że leczenie było dobrze tolerowane, a większość z raportowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny. [74]

W badaniu **PRISMS-8** zamieszczono informację na temat działań niepożądanych, jakie raportowano w trakcie 6–8 lat stosowania IFN $\beta$ -1a s.c. Najpowszechniej występującym działaniem niepożądanym były reakcje w miejscu wkłucia, które wystąpiły u 44% pacjentów (128/291). Inne działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u zdecydowanie mniejszego odsetka pacjentów. Objawy grypopodobne zgłaszało 11,7% chorych (34/291), natomiast depresja wystąpiła u 1 pacjenta. [78]

W badaniu **Rio 2005** oceniano wystąpienie działań niepożądanych w populacji pacjentów leczonych przez 4 lata IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b lub IFN $\beta$ -1a s.c. Autorzy stwierdzili, że raportowane dolegliwości nie odbiegały od zdarzeń powszechnie wiązanych ze stosowaniem interferonów, lecz nie przedstawiono szczegółowych informacji. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy interwencjami z wyjątkiem reakcji w miejscu wkłucia, które częściej występowały u pacjentów stosujących interferony w formie podskórnej (IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c.). W grupie stosującej IFN $\beta$ -1a s.c. u 3 pacjentów (2%) wystąpiły reakcje alergiczne, w wyniku czego pacjenci ci zaprzestali leczenia interferonami. [80]

W badaniu **Mezei 2012** raportowano głównie występowanie takich działań niepożądanych, jak: reakcje w miejscu wkłucia, objawy grypopodobne czy lipoatrofia (Tabela 36). Autorzy stwierdzili, że częstość występowania reakcji w miejscu wkłucia spada wraz z wydłużaniem się okresu stosowania IFN $\beta$ . Jedynie 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu miejscowych działań niepożądanych. [70]

W badaniu **NCT00235989** pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, oceniający bezpieczeństwo i tolerancję IFN $\beta$ -1b, zdefiniowano jako wystąpienie: objawów grypopodobnych, gorączki, bólu mięśni, reakcji w miejscu wkłucia, bólu w miejscu wkłucia, astenii, bólu głowy, zaburzenia funkcji wątroby i szpiku kostnego. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne składowe pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 35).

Działania niepożądane ogółem wystąpiły u 93,8% pacjentów, z kolei SAE odnotowano u 12,5% chorych. Szczegółowe działania niepożądane występujące u  $\geq 2$  osób przedstawiono w Tabeli 36. Do działań niepożądanych, które wystąpiły u 1 pacjenta należały: utrata słuchu, ból ucha, zaburzenia refrakcji, zaburzenia siatkówki, ból brzucha, zaparcie, biegunka, dysfagia, krwawienie z odbytu, wymioty, cysty, gorączka, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, reakcje alergiczne, syndrom grypopodobny, katar, zapalenie ucha środkowego, przypadkowe urazy, hipercholesterolemia, hiperlipemia, zaburzenia funkcji stawów, zaburzenia ścięgien, migrena, stopa opadająca, hipoalgezia, hiperkinezyja, neuropatia, wzmożenie odruchów, senność, zaburzenia pola widzenia, amnezja, drżenie, zapalenie osierdzia, nerwowość, zwiększona częstość oddawania moczu, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, nasilenie kaszlu, duszność, trądzik, łuszczyca, wysypka, uderzenia gorąca. [72]

**Tabela 35.**

**Działania niepożądane wchodzące w skład złożonego punktu końcowego ocenianego w badaniu NCT00235989 występujące u co najmniej 1 pacjenta**

Punkt końcowy		n/N	%
Astenia		4/16	25,0
Ból głowy		2/16	12,5
Gorączka		1/16	6,3
Objawy grypopodobne		1/16	6,3
Reakcje w miejscu wkłucia		2/16	12,5
ALAT	Toksyczność w stopniu 1.	4/16	25,0
ASAT	Toksyczność w stopniu 1.	2/16	12,5
	Toksyczność w stopniu 2.	1/16	6,3



Punkt końcowy		n/N	%
Bilirubina (ogółem)	Toksyczność w stopniu 1.	10/16	62,5
	Toksyczność w stopniu 2.	3/16	18,8
Poziom leukocytów	Toksyczność w stopniu 1.	3/16	18,8
	Toksyczność w stopniu 2.	1/16	6,3
Poziom limfocytów	Toksyczność w stopniu 2.	2/16	12,5

Tabela 36.  
Działania niepożądane raportowane w badaniach

Punkt końcowy	Badanie	OI	n/N	%
<b>IFNβ-1a i.m.</b>				
Lipoatrofia	Mezei 2012	>4 lata	0/27	0
Objawy grypopodobne	Mezei 2012	>6 <sup>a</sup> lat	5/27	18,5
Reakcje w miejscu wkłucia	Mezei 2012	bd	0/27	0
<b>IFNβ-1b</b>				
AE (poza SAE)	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	15/16	93,8
Astenia	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	4/16	25,0
Ataksja	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	4/16	25,0
Bezsenność	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
Ból	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
Ból głowy	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
Ból kończyn	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	3/16	18,8
Ból pleców	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
Depresja	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	4/16	25,0
Hipertonia	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	3/16	18,8
Hipestezja	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	5/16	31,3
Infekcje	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
Infekcje górnego odcinka oddechowego	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	5/16	31,3
Infekcje dróg moczowych	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	4/16	25,0
Lipoatrofia	Mezei 2012	>4 lata	2/21	9,5
Martwica skóry	Mezei 2012	>6 lat <sup>a</sup>	3/21	14,3
Miastenia	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	3/16	18,8
Niestrawność	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	3/16	18,8
Nadciśnienie	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
Niepokój	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
Niewyraźne widzenie	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
Nudności	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	3/16	18,8
Objawy grypopodobne	Mezei 2012	>6 <sup>a</sup> lat	6/21	28,6
Oczopląs	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5

Punkt końcowy	Badanie	OI	n/N	%
Parestezja	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	5/16	31,3
Reakcje w miejscu wkłucia	Mezei 2012	>6 <sup>a</sup> lat	6/21	28,6
	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
SAE	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
Skurcze mięśni	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	3/16	18,8
Stwardnienie rozsiane	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	4/16	25,0
Wzrost wagi	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
Zaburzenia koordynacji	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
Zapalenie oskrzeli	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	4/16	25,0
Zapalenie zatok	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
Zawroty głowy	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
Złamanie kości	NCT00235989	4,9 roku <sup>b</sup>	2/16	12,5
<b>IFNβ-1a s.c.</b>				
Depresja	Pati 2013 [76]	5,6 roku	4/201	2
	PRISMS-8 [78]	6/8 lat <sup>c</sup>	1/291	<1
Lipoatrofia	Mezei 2012	5 <sup>a</sup> lat	1/7	14,3
	Mezei 2012	5 <sup>a</sup> lat	3/7	43
Objawy grypopodobne	Pati 2013 [76]	5,6 roku	30/201	15
	PRISMS-8 [78]	6/8 lat <sup>c</sup>	34/291	11,7
Reakcje w miejscu wkłucia	Mezei 2012	5 <sup>a</sup> lat	1/7	14,3
	Pati 2013 [76]	5,6 roku	60/201	30
	PRISMS-8 [78]	6/8 lat <sup>c</sup>	128/291	44,0

a) 234 tyg;

b) średni okres interwencji wynosił 54 (33) mies., dla preparatu IFNβ-1a s.c. maksymalny czas leczenia wyniósł 5 lat;

c) część pacjentów przyjmowała przez 2 pierwsze lata PLC.

### 7.2.9. Zgony

W badaniu **Bencsik 2006** zamieszczono informację, że w trakcie 6 lat trwania badania zmarło 2,78% pacjentów. Żaden ze zgonów nie został oceniony jako mający związek z leczeniem. [68]

W badaniu **PRISMS-8** zamieszczono informację, że w trakcie trwania badania zmarło 8 pacjentów. Trzy zgony odnotowano w trakcie fazy randomizowanej (badanie PRISMS), pozostałe wystąpiły w kolejnych 6 latach. Spośród pacjentów, którzy zmarli, dwóch nigdy nie przyjmowało IFNβ-1a s.c. (przydzieleni do grupy placebo w badaniu PRISMS). Informacja na temat przyczyny zgonu była dostępna jedynie w przypadku pacjentów, którzy zmarli w trakcie trwania badania RCT. Spośród tych 3 zgonów, żaden nie został określony jako mający związek z zastosowaną terapią. [78]

W badaniach Mezei 2012 oraz NCT00235989 nie odnotowano zgonów.

## 7.2.10. Podsumowanie

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych preparatów względem wartości wyjściowych, jak również między sobą, przeprowadzono na podstawie wyników 14 badań obserwacyjnych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatami w odniesieniu do średniej rocznej liczby rzutów, średniej redukcji liczby rzutów, odsetka pacjentów wolnych od rzutu, czasu do wystąpienia rzutu, odsetka pacjentów z progresją, odsetka pacjentów z SPMS.

W grupie IFN $\beta$ -1a i.m. średnia zmiana wyniku w skali EDSS w okresie obserwacji > 6 lat była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z pacjentami stosującymi IFN $\beta$ -1b.

W grupie IFN $\beta$ -1a i.m. istotnie statystycznie niższe niż w grupie IFN $\beta$ -1b było ryzyko utraty z badania ogółem (1 badanie), jak również ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy IFN $\beta$ -1a i.m. a IFN $\beta$ -1a s.c. odnośnie do ryzyka przerwania leczenia ogółem, z powodu działań niepożądanych, jak również z powodu braku skuteczności.

**Tabela 37.**  
Podsumowanie wyników dotyczących długoterminowej oceny klinicznej poszczególnych preparatów IFN $\beta$

Punkty końcowe	A vs B vs R		Źródło
	Wynik	Istotność statystyczna	
Redukcja średniej rocznej liczby rzutów w 5. roku leczenia	-81% <sup>a</sup> vs -86% vs -79% (A vs B vs R)	bd	Milanese 2005
	0,32 vs 0,41; p = 0,43 (A vs B)	NS	Patti 2006
Średnia roczna liczba rzutów na pacjenta po 5–6 latach	0,27 vs 0,24 vs 0,41 (A vs B vs R)	NS	Rio 2005
	0,64 vs 0,66 vs 0,59; p = 0,16 (A vs B vs R)	NS	Trojano 2005
Odsetek pacjentów wolnych od rzutów w okresie obserwacji	7,5% vs 7,4% (A vs B)	bd	Patti 2006
	52% vs 35% vs 39% (A vs B vs R)	NS	Rio 2005
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	17 vs 13 mies.; p = 0,09 (A vs B)	NS	Patti 2006
Średni wynik EDSS	3,22 vs 3,34 (A vs B)	NS	Patti 2006
Średnia zmiana wyniku EDSS	0,5 vs 0,5 vs 0,5 (A vs B vs R)	NS	Milanese 2005
	0,2 vs 1,1 (A vs B)	Przewaga A nad B	Mezei 2012

Punkty końcowe	A vs B vs R		Źródło
	Wynik	Istotność statystyczna	
	0,41 vs 0,47 (A vs B + R)	NS	Khan 2012
	0,31 vs 0,57 vs 0,46 (A vs B vs R)	NS	Trojano 2005
Odsetek pacjentów z progresją do SPMS	0% vs 19% vs 0% (A vs B vs R)	bd	Mezei 2012
	5% vs 0% vs 3% (A vs B vs R)	bd	Milanese 2005
	32,1% vs 31,5% (A vs B)	NS	Patti 2006
Odsetek pacjentów z progresją choroby (wzrost EDSS $\geq$ 1 pkt)	38% vs 36% (A vs B)	NS	Patti 2006
	23% vs 24% vs 35% (A vs B vs R)	NS	Rio 2005
Utrata pacjentów z badania ogółem	27% vs 38% vs 37% (A vs B vs R)	NS	Milanese 2005
	14,5% vs 15,6% (A vs B)	NS	Patti 2006
	12% vs 16% vs 10% (A vs B vs R)	NS	Rio 2005
	26% vs 48% vs 38%; (A vs B vs R)	NS	Ruggieri 2003
	6% vs 19% vs 7% (A vs B vs R)	Przewaga A i R nad B	Trojano 2005
Utrata pacjentów z badania z powodu progresji choroby	8% vs 10% vs 3% (A vs B vs R)	NS	Rio 2005
	2% vs 2% vs 2% (A vs B vs R)	NS	Trojano 2005
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności	38% vs 22% vs 24% (A vs B vs R)	NS	Portaccio 2008
	16% vs 11% vs 6% (A vs B vs R)	NS	Ruggieri 2003
Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych	3% vs 15% vs 6% (A vs B vs R)	Przewaga A nad B	Milanese 2005
	0% vs 6,3% (A vs B)	NS	Patti 2006
	14% vs 30% vs 8% (A vs B vs R)	Przewaga A nad B	Portaccio 2008
	0% vs 0% vs 2% (A vs B vs R)	NS	Rio 2005

Punkty końcowe	A vs B vs R		Źródło
	Wynik	Istotność statystyczna	
	11% vs 23% vs 28% (A vs B vs R)	NS	Ruggieri 2003
	1% vs 6% vs 2% (A vs B vs R)	Przewaga A nad B	Trojano 2005

**A** – IFNβ-1a i.m. (Avonex); **B** – IFNβ-1b (Betaferon); **R** – IFNβ-1a s.c. (Rebif);  
a) Zmiana średniej rocznej liczby rzutów.

## 8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W celu poszerzenia danych z zakresu profilu bezpieczeństwa interferonu beta dokonano uzupełniającego przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej oraz stron agencji ds. leków, które na bieżąco monitorują bezpieczeństwo produktów leczniczych. Korzystano również z okresowego rejestru działań niepożądanych (PSUR).

### 8.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania interferonu beta opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

#### **IFN $\beta$ -1a i.m.**

W toku przeszukania na stronie FDA odnaleziono 2 komunikaty do pracowników ochrony zdrowia, zawierające alerty bezpieczeństwa dla IFN $\beta$ -1a i.m. W dokumencie z marca 2005 roku firma Biogen Idec. informuje, że po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko zgłaszano występowanie ciężkiego uszkodzenia wątroby z uwzględnieniem przypadków niewydolności wątroby u pacjentów przyjmujących IFN $\beta$ -1a i.m. W niektórych przypadkach działania te występowały w obecności innych produktów leczniczych lub innych czynników hepatotoksycznych. [85] W komunikacie z 7 marca 2003 roku firma Biogen Idec. informuje, iż należy zachować ostrożność podczas stosowania IFN $\beta$ -1a i.m. u pacjentów z depresją oraz poważnymi zaburzeniami psychicznymi. Jest to związane z faktem, iż po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki depresji, myśli samobójczych i/lub pojawienie się nowych lub pogorszenie wcześniej występujących zaburzeń psychicznych, włączając psychozy. Ponadto, firma informuje o możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innych reakcji alergicznych oraz, że w okresie obecności preparatu na rynku zgłaszano przypadki zmian w parametrach krwi (pancytopenia, trombocytopenia). [86]

#### **IFN $\beta$ -1a s.c.**

Na stronie FDA odnaleziono komunikat do pracowników ochrony zdrowia z kwietnia 2013 roku dotyczący wprowadzenia zaaprobowanych zmian w ChPL, które dotyczyły dodania ostrzeżenia o stosowaniu produktu IFN $\beta$ -1a s.c. u kobiet w ciąży. W związku z brakiem dobrej jakości badań klinicznych w populacji kobiet w ciąży IFN $\beta$ -1a s.c. powinien być stosowany tylko wówczas, gdy w ocenie lekarza spodziewana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. [87]

## IFNβ-1b

W 2005 roku firma Berlex Inc. wydała komunikat do pracowników ochrony zdrowia, dotyczący hepatotoksycznego działania interferonów beta, w tym Betaseronu. Po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, z uwzględnieniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz niewydolności wątroby i konieczności transplantacji. W niektórych przypadkach hepatotoksyczne działania niepożądane obserwowane były u pacjentów, którzy stosowali inne leki potencjalnie hepatotoksyczne, lub u których występowały schorzenia prowadzące do uszkodzenia wątroby. [88]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



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

### 8.3. Analiza bezpieczeństwa w oparciu o dane literaturowe

W toku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano dodatkowo 3 prace oceniające ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w populacji pacjentów z SM stosujących leki immunomodulujące, takie jak interferon beta-1a.

W pracy Sandberg-Wollheim 2011 przeprowadzono analizę ryzyka rozwoju nowotworów u pacjentów z SM leczonych interferonem beta-1a podawanym podskórnym w oparciu o dane pochodzące z 12 badań klinicznych oraz z bazy danych firmy Merck Serono. W analizie uwzględniono 3746 pacjentów, spośród których 1096 stosowało interferon beta-1a przez ponad 3 lata, a 568 osób dłużej niż 5 lat. Na podstawie danych z badań klinicznych wykazano, że u pacjentów stosujących IFN $\beta$  częstość występowania nowotworów była niższa niż w grupie placebo zarówno w 2-letnim okresie obserwacji, jak i w całym okresie badania, przy czym różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. Dodatkowo przeprowadzono analizę na podstawie rejestru zgłoszonych działań niepożądanych firmy Merck Serono w okresie od lutego 1998 do listopada 2009 roku, w którym ekspozycję na IFN $\beta$  oszacowano na 720 123 pacjento-lat. W rejestrze odnotowano 741 nowotworów złośliwych, spośród których 193 zdarzeń było potwierdzonych. Liczbę raportowanych epizodów w populacji SM porównano z liczbą zdarzeń oczekiwanych w populacji ogólnej. Liczba nowotworów, niezależnie od lokalizacji, stwierdzonych w populacji SM była mniejsza niż oczekiwana liczba nowotworów w populacji ogólnej (Tabela 40). [91]

W badaniu Lebrun 2011 przeprowadzono analizę ryzyka rozwoju nowotworów u pacjentów z SM stosujących leki modyfikujące przebieg choroby (z uwzględnieniem leków immunomodulujących oraz immunosupresyjnych) w oparciu o dane z francuskiego rejestru chorych na SM (EDMUS) oraz rejestru FRANCIM. Spośród 20 993 pacjentów 45% (9269) stosowało leki modyfikujące przebieg choroby, z czego 52% leki immunomodulujące. Porównując częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów eksponowanych na IFN $\beta$  oraz u pacjentów nieleczonych wykazano, że terapia IFN $\beta$  nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu złośliwego (Tabela 39). Częstość występowania poszczególnych typów nowotworów przedstawiono tabeli poniżej (Tabela 40). [92]

Praca Bloomgren 2012 dotyczyła oceny ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego u pacjentów z SM stosujących IFN $\beta$ -1a w podaniu domięśniowym. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane post-marketingowe za okres od maja 1996 r. do kwietnia 2011 r., obejmujące 402 250 chorych stosujących IFN $\beta$ -1a, co odpowiadało 1 492 407 pacjento-lat. Częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów eksponowanych na IFN $\beta$  oraz w populacji ogólnej (Globocan 2008) była zbliżona. Dodatkowo przeprowadzono analizę na podstawie bazy Insurance claims database, w której zarejestrowano 95 420 pacjentów z SM, spośród których 12 894 leczonych było IFN $\beta$ -1a przez okres od 0 do 6 lat (mediana 3 lata). Częstość występowania nowotworów w tej populacji chorych porównano następnie z 3 różnymi populacjami uwzględniającymi: osoby bez SM, nieleczonych

chorych na SM oraz chorych nieleczonych IFN $\beta$ -1a i.m. W żadnej z analiz nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem IFN $\beta$ -1a i.m., a zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy, niezależnie od jego lokalizacji. [93]

**Tabela 39.**  
Liczba pacjentów stosujących INF $\beta$  z nowotworem złośliwym [92]

Lek	n/N	RR [95% CI]	p
Brak leczenia (kontrola)	7/11 724	1	ND
INF $\beta$ -1a (i.m.)	34/3717	0,8 [0,2; 2,1]	0,13
INF $\beta$ -1a (s.c.)	18/2074	0,8 [0,3; 2,0]	0,14
INF $\beta$ -1b	25/2609	0,8 [0,3; 2,0]	0,18

N – liczba pacjentów ekspozowanych na lek; n – liczba pacjentów, u których wystąpił nowotwór po zdiagnozowaniu SM.

**Tabela 40.**  
Częstość występowania nowotworów w populacji pacjentów z SM

Lokalizacja nowotworu	Lebrun 2011 <sup>a</sup> [92]		Sandburg-Wollheim 2011 <sup>b</sup> [91]	
	n	SIR	n	R:E [95% CI]
Piersi	74	1,1 [0,8; 1,3]	34	0,065 [0,045; 0,091]
Jajniki	bd	bd	10	0,138 [0,066; 0,253]
Jajniki i macica	28	1,2 [0,8; 1,9]	bd	bd
Szyjka macicy	bd	bd	5	0,063 [0,020; 0,147]
Trzon macicy	bd	bd	10	0,103 [0,049; 0,189]
Układ moczowy	10	1,1 [0,6; 2,9]	bd	bd
Pęcherz moczowy	bd	bd	6	0,107 [0,039; 0,232]
OUN	11	1,3 [0,9; 1,9]	4	0,106 [0,029; 0,272]
Prostata	5	0,7 [0,3; 1,8]	bd	bd
Tarczycyca	4	1,1 [0,2; 1,5]	5	0,125 [0,041; 0,293]
Jelito grube, odbytnica	12	0,7 [0,2; 1,1]	12	0,054 [0,028; 0,095]
Skóra	19	1,3 [0,8; 1,8]	bd	bd
Czerniak	bd	bd	13	0,165 [0,088; 0,282]
Płuca	5	0,7 [0,2; 0,9]	14	0,064 [0,035; 0,108]
<b>Hematologiczne</b>				
Ogółem	11	1,1 [0,7; 3,7]	38	0,261 [0,185; 0,359]
Chłoniaki nieziarnicze	bd	bd	7	0,113 [0,045; 0,233]
Chłoniak Hodgkina	bd	bd	3	0,164 [0,034; 0,480]
Szpiczak mnogi	bd	bd	4	0,215 [0,059; 0,550]
Białaczki (wszystkie typy)	bd	bd	21	0,451 [0,279; 0,689]

n – liczba raportowanych zdarzeń; SIR – standaryzowany współczynnik zachorowalności (standardized incidence ratio). SIR <1 oznacza, że ryzyko nowotworu w analizowanej populacji jest niższe niż w populacji ogólnej; R:E – współczynnik określający stosunek zdarzeń raportowanych w populacji badanej do zdarzeń oczekiwanych dla populacji ogólnej.

a) W pracy analizowano pacjentów leczonych lekami immunomodulującymi i immunosupresantami

b) W pracy analizowano pacjentów leczonych IFN $\beta$ -1a s.c.; potwierdzone nowotwory.

## 9. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy, ukierunkowanych na ocenę IFN $\beta$  w długoterminowym leczeniu RRMS. Zidentyfikowano natomiast przegląd niesystematyczny Freedman 2011 dedykowany badaniom długoterminowym oceniającym leki modyfikujące przebieg MS oraz pracę Foley 2013 poświęconą długoterminowej skuteczności IFN $\beta$ -1a i.m.. [3, 94]

W pracy Freedman 2011 uwzględniono badania będące przedłużeniem prób randomizowanych, w których oceniano IFN $\beta$  (IFN $\beta$ -1a i.m., IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c.) oraz Copaxone (octan glatirameru) w okresie obserwacji mieszczącym się w przedziale od 10 do 16 lat. Populację docelową w większości badań stanowili dorośli pacjenci z RRMS, jedynie do pracy CHAMPIONS kwalifikowano chorych, u których stwierdzono jeden objaw demielinizacji (populacja CIS). [3]

W opracowaniu Foley 2013 uwzględniono 2 prace będące przedłużeniem badań RCT, w których oceniano preparat IFN $\beta$ -1a i.m. w populacji pacjentów z RRMS (ASSURANCE) oraz CIS (CHAMPIONS), okres obserwacji wynosił odpowiednio 15 i 5 lat. [94]

Analiza wyników dotyczących skuteczności wskazała, iż długoterminowe stosowanie IFN $\beta$  wpływa na istotną poprawę wyników, mierzoną głównie opóźnieniem stopnia niepełnosprawności. IFN $\beta$  charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. W badaniach długoterminowych nie raportowano nowych działań niepożądanych, jak również nie stwierdzono zwiększenia częstości działań niepożądanych w stosunku do badań krótkoterminowych. [3, 94]

Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
**Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych**

Opracowanie	Populacja	OB	Interwencja	Liczba badań	Liczba pacjentów	Główne wnioski
<b>Freedman 2011 [3]</b>	Dorośli pacjenci z RRMS	8–16 lat	IFN $\beta$ i octan glatirameru	3 (2 dla IFN $\beta$ )	635	Długoterminowe stosowanie leków modulujących przebieg RRMS przynosi korzyść kliniczną w odniesieniu do wydłużenia czasu do wystąpienia istotnej progresji choroby. Wcześniejsze zainicjowanie terapii przekłada się na lepsze długoterminowe korzyści kliniczne. Terpia stosowana przez długi okres czasu jest dobrze tolerowana i posiada korzystny profil bezpieczeństwa.
<b>Foley 2013 [94]</b>	Dorośli pacjenci z RRMS	2–15 lat	IFN $\beta$ -1a s.c.	4	1009	IFN $\beta$ -1a jest skuteczną terapią I linii leczenia RRMS, a efekty terapeutyczne utrzymują się do 15 lat od jej rozpoczęcia. Skuteczność i bezpieczeństwo IFN $\beta$ -1a zostało udowodnione w badaniach obserwacyjnych przeprowadzanych po wprowadzeniu leku na rynek. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały objawy grypopochodne.

OB – okres obserwacji.

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że wieloletnie stosowanie interferonu beta u pacjentów z RRMS przyczynia się do zmniejszenia stopnia niepełnosprawności, opóźnienia progresji choroby, zmniejszenia częstości rzutów, a także poprawy jakości życia w porównaniu z terapią trwającą krócej lub z brakiem terapii.

Dane pochodzące z włoskiego rejestru SM potwierdzają, że terapia 4-letnia lub dłuższa, jak również terapia trwająca od 2 do 4 lat związana była z większymi korzyściami klinicznymi niż terapia trwająca do 2 lat. Analogiczne rezultaty uzyskano w 15-letnim horyzoncie czasowym, porównując grupę pacjentów leczonych przez 12 lat z grupą kontrolną leczoną o połowę krócej.

Badania obserwacyjne dotyczące stosowania konkretnych preparatów interferonu beta wskazują na porównywalną skuteczność praktyczną interferonu beta 1a podawanego domięśniowo, interferonu beta 1b oraz interferonu beta 1a podawanego poskórnice zarówno pod względem redukcji liczby rzutów, jak również opóźnienia progresji choroby. W pierwszym roku leczenia średnia roczna liczba rzutów zmniejszyła się o około 60% względem wartości wyjściowych, by w kolejnych 4 latach utrzymywać się na tym samym poziomie lub ulegać dalszej redukcji. W piątym roku leczenia średnia liczba rzutów we wszystkich 3 grupach – interferonu beta 1a podawanego domięśniowo, interferonu beta 1b oraz interferonu beta 1a podawanego poskórnice – była o około 80% mniejsza niż przed rozpoczęciem terapii.

Średnie pogorszenie wyniku w skali EDSS u pacjentów leczonych interferonem beta w 5-letnim horyzoncie czasowym wynosiło około 0,5 pkt, niezależnie od rodzaju stosowanego preparatu. Można więc przyjąć, że średnia progresja niepełnosprawności w populacji leczonej interferonem beta była mniejsza od klinicznie istotnej zmiany (wzrost o 1 pkt w skali EDSS). W jednym badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę interferonu beta 1a podawanego domięśniowo nad interferonem beta 1b w odniesieniu do średniego pogorszenia wyniku w skali EDSS u pacjentów stosujących interferon beta przez >6 lat. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy interferonem beta 1a podawanym domięśniowo, interferonem beta 1b oraz interferonem beta 1a podawanym poskórnice w odniesieniu do odsetka pacjentów z progresją SM (wzrost EDSS  $\geq$  1 pkt).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interferonem beta 1a podawanym domięśniowo oraz interferonem beta 1a podawanym poskórnice pod względem ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności, jak również z powodu działań niepożądanych. W porównaniu z interferonem beta 1b, stosowanie interferonu beta 1a w podaniu domięśniowym związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, prowadzących do zaprzestania leczenia, a także odsetka pacjentów przerywających terapię bez względu na przyczynę. Z drugiej strony obserwowano tendencję wskazującą na to, że chorzy otrzymujący interferon beta 1a w podaniu domięśniowym nieco częściej przerywali terapię z powodu braku skuteczności niż chorzy leczeni

interferonem beta 1b czy interferonem beta 1a podawanym podskórnym, aczkolwiek w żadnym badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa nie wykazała związku pomiędzy stosowaniem interferonu beta-1a a wzrostem ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych, w tym również nowotworów typowych dla immunomodulacji.

Podsumowując, długoterminowe ( $\geq 5$  lat) stosowanie interferonu beta związane jest z uzyskiwaniem istotnych statystycznie i klinicznie korzyści mierzonych zarówno redukcją liczby rzutów, jak również opóźnieniem stopnia niepełnosprawności. Efektywność rzeczywista dostępnych w Polsce preparatów interferonu beta 1a podawanego domięśniowo, interferonu beta 1b oraz interferonu beta 1a podawanego podskórnym wydaje się być porównywalna, a drobne różnice obserwowane w odniesieniu do pojedynczych punktów końcowych wydają się mieć niewielkie znaczenie kliniczne.

## 11. DYSKUSJA

W toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań z randomizacją w 5-letnim lub dłuższym okresie obserwacji, dlatego niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona na podstawie wyników badań nierandomizowanych, w których horyzont czasowy wahał się od 5 do 16 lat. Badania obserwacyjne z jednej strony cechują się niską wiarygodnością metodyczną i wyższym ryzykiem błędu systematycznego, z drugiej jednak strony pozwalają na ocenę terapii w warunkach bardziej zbliżonych do codziennej praktyki klinicznej niż badania eksperymentalne.

Wyniki badań z randomizacją wskazują na istotną statystycznie przewagę IFN $\beta$  nad placebo w okresie obserwacji nie dłuższym niż 3 lata. Z uwagi na jednoznaczne i niebudzące wątpliwości korzyści ze stosowania tej terapii projektowanie długoterminowych badań względem placebo byłoby etycznie nieuzasadnione. W związku z tym ocena na podstawie badań obserwacyjnych, choć obarczona niepewnością, stanowi najlepsze dostępne i możliwe do uzyskania źródło informacji.

Wyniki długoterminowych obserwacji (> 5 lat) wskazują, że stosowanie IFN $\beta$  przyczynia się do uzyskania istotnych klinicznie korzyści w porównaniu z terapią trwającą krócej (lub z brakiem terapii). Dane te pochodzą z badań obarczonych różnymi ograniczeniami metodycznymi, typowymi dla badań obserwacyjnych, dlatego przy interpretacji wyników konieczne jest uwzględnienie ograniczeń i określenie ryzyka błędu oszacowania.

W badaniu ASSURANCE wykazano, że leczenie IFN $\beta$ -1a i.m. przez około 12 lat związane było z istotnie statystycznie mniejszą progresją niepełnosprawności, redukcją odsetka pacjentów z EDSS  $\geq 6$ , jak również poprawą jakości życia w porównaniu z grupą leczoną przez okres o około połowę krótszy. Porównywane grupy nie różniły się wyjściowo od siebie pod względem większości parametrów (wiek, płeć, czas trwania choroby), z wyjątkiem wyniku w skali EDSS przed leczeniem, który był niższy w grupie leczonej IFN $\beta$  dłużej, aczkolwiek bezwzględna wyjściowa różnica wynosiła tylko 0,3 pkt, podczas gdy różnica po zakończeniu obserwacji wynosiła 1,3 pkt. [58]

W badaniu Trojano 2006 porównywano grupę leczoną przez średnio 5,3 roku oraz grupę leczoną przez 2 do 4 lat względem grupy leczonej poniżej 2 lat. Dane uzyskano z narodowego rejestru chorych na stwardnienie rozsiane prowadzonego we Włoszech. Porównywane grupy różniły się istotnie pod względem wyjściowego wyniku w skali EDSS, wieku oraz odsetka pacjentów z postacią SPMS. Numerycznie odsetek pacjentów z progresją choroby był wyższy w grupach leczonych dłużej, natomiast analiza statystyczna z dostosowaniem do zmiennych zakłócających wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji w grupach leczonych przez ponad 4 lata oraz od 2 do 4 lat w porównaniu z grupą leczoną najkrócej. [66]



W innym badaniu obserwacyjnym z historyczną grupą kontrolną wykazano, że czas do wystąpienia progresji (wzrost EDSS  $\geq 1$  pkt) w grupie IFN $\beta$  był istotnie statystycznie dłuższy niż u chorych nieleczonych z historycznej grupy kontrolnej, nie uzyskano natomiast istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego rzutu. Należy jednak podkreślić, że z klinicznego punktu widzenia istotniejsze znaczenie ma opóźnienie stopnia niepełnosprawności (EDSS) niż opóźnienie rzutu. Ograniczeniem tych wyników jest fakt, że grupa kontrolna była istotnie statystycznie starsza niż grupa leczona IFN $\beta$ , a istnieją dowody wskazujące na to, że wiek w momencie rozpoczęcia leczenia może być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. [59]

W pozostałych trzech badaniach oceniających długotrwałą terapię IFN $\beta$ -1b względem terapii krótkotrwałej (Ebers 2009), lub w stosunku do braku leczenia IFN $\beta$  (Trojano 2007, Shirani 2012) nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W badaniu Ebers 2009 porównywano 3 grupy różniące się czasem stosowania IFN $\beta$ -1b, spośród których pierwsza leczona była przez okres do 1,5 roku, druga od 1,5 do 12 lat, natomiast trzecia powyżej 12 lat. Brak różnic między grupami może wynikać z faktu, że grupa leczona przez okres od 1,5 do 12 lat cechowała się znaczną heterogenicznością pod względem długości terapii, a ponadto część pacjentów była początkowo (w ramach badania randomizowanego) leczona niższą dawką IFN $\beta$ -1b wynoszącą 50  $\mu$ g, podczas gdy aktualnie zarejestrowana dawka tego preparatu wynosi 250  $\mu$ g. [61] Z kolei w pracy Trojano 2007 porównywano grupę leczoną IFN $\beta$  z grupą kontrolną, którą stanowili pacjenci nieleczeni tym preparatem, a jedną z przyczyn niestosowania terapii interferonem był łagodny przebieg choroby (brak rzutów w trakcie ostatnich 2 lat oraz EDSS < 3,0). [67]

W analizie dodatkowej do badania Ebers 2009 oceniano długoterminową korzyść kliniczną ze stosowania IFN $\beta$  w zależności od ekspozycji na leczenie w 16-letnim horyzoncie czasowym. W analizie obliczano współczynnik ekspozycji na IFN $\beta$  jako stosunek czasu, w którym pacjent przyjmował terapię IFN $\beta$  do całkowitego czasu, w którym powinien był stosować leczenie. Wykazano, że grupa o wysokim współczynniku wykazuje istotnie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia negatywnego punktu końcowego w porównaniu z grupą o niskim współczynniku (HR = 0,43 CI<sub>95%</sub> [0,27; 0,65]; p < 0,0001). Negatywny punkt końcowy został zdefiniowany jako wystąpienie co najmniej jednego z wymienionych: uzyskanie wyniku EDSS  $\geq 6$  pkt, konieczność poruszania się na wózku inwalidzkim, progresja do SPMS, zgon. [95] Podobne rezultaty wykazano w analizie dodatkowej do badania PRISMS-8, w której porównywano dwie podgrupy pacjentów: stosującą terapię IFN $\beta$  (IFN $\beta$ -1a s.c.) nieprzerwanie przez 7–8 lat oraz podgrupę, w której następowały przerwy w stosowaniu leczenia. Wyniki analizy wykazały, że nieprzerwane stosowanie IFN $\beta$  przyczynia się do zmniejszenia rocznej liczby rzutów, odsetka pacjentów z progresją choroby, oraz odsetka pacjentów z progresją do SPMS, jednakże w pracy nie podano informacji o istotności statystycznej obserwowanych różnic. [96]

Dane o długoterminowej skuteczności IFN $\beta$  pochodzą również z badań bez grupy kontrolnej oraz z badań oceniających stosowanie różnych preparatów IFN $\beta$  w zbliżonym horyzoncie czasowym. Wykazano w nich, że względna redukcja średniej rocznej liczby rzutów w pierwszym roku leczenia

wynosiła około 60%, natomiast w piątym roku sięgała 80% (Milanese 2005). Zaobserwowano ponadto, że w trakcie 5–6 letniego ciągłego leczenia IFN $\beta$  średnia wartość EDSS wzrosła od 0,2 do 1,1 pkt, w większości badań nie osiągając jednak wartości uznawanej za istotną klinicznie ( $\geq 1$  pkt). [71, 74, 75, 83]

W analizie porównawczej nie udało się wykazać istotnych statystycznie różnic pomiędzy IFN $\beta$ -1a i.m. a pozostałymi dwoma preparatami odnośnie do redukcji średniej rocznej liczby rzutów w kolejnych latach leczenia [80, 83, 97] oraz ryzyka progresji choroby [75, 80]. W większości badań nie obserwowano również istotnych różnic w odniesieniu do zmiany stopnia nasilenia niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS [69, 75, 80, 83, 97], z wyjątkiem badania Mezei 2012, w którym po 6 latach terapii wykazano istotną przewagę IFN $\beta$ -1a i.m. nad IFN $\beta$ -1b. Jednakże z uwagi, iż po 6 latach dostępne były dane dla ograniczonej liczby pacjentów (odpowiednio 6 i 16 dla IFN $\beta$ -1a i.m. i IFN $\beta$ -1b), należy mieć na uwadze, iż wynik ten może być obarczony błędem systematycznym związanym z niekompletnością obserwacji. [70] Nie potwierdzono zatem wyników wcześniejszych krótkotrwałych badań z randomizacją, które wskazywały na istotną statystycznie przewagę IFN $\beta$ -1b i IFN $\beta$ -1a s.c. nad IFN $\beta$ -1a i.m. pod względem zmniejszenia częstości rzutów SM oraz zapobiegania progresji choroby. [98–100]

Rozbieżności pomiędzy wnioskowaniem z badań RCT i z badań obserwacyjnych mogą być uwarunkowane kilkoma czynnikami. Z jednej strony badania randomizowane uznawane są za „złoty standard” w ocenie skuteczności terapii, a wyniki pochodzące z dobrze zaprojektowanych badań RCT stanowią dowody naukowe o największej wiarygodności. Warto jednak zwrócić uwagę, że wszystkie 3 preparaty są terapiami o potwierdzonej skuteczności względem placebo. Istotna jest natomiast odpowiedź na pytanie, czy niewielkie różnice w profilu działania immunomodulującego zaobserwowane pomiędzy poszczególnymi interwencjami mają znaczenie kliniczne. W tym przypadku dodatkowych i ważnych danych mogą dostarczyć badania obserwacyjne, które oceniają skuteczność stosowania danej interwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej. Szczególnie przydatne w tym celu są badania obejmujące duże grupy pacjentów, o długich okresach obserwacji. Badania włączone do niniejszej analizy obejmowały łącznie ponad 7 tys. pacjentów, którzy obserwowani byli przez okres 5 do 16 lat. Długi horyzont czasowy jest szczególnie istotny w przypadku oceny chorób takich jak stwardnienie rozsiane – przewlekłych, wymagających stosowania skutecznego leczenia w zasadzie przez całe życie. Pacjenci w badaniach randomizowanych podlegają ścisłej selekcji (kryteria włączenia i wykluczenia) oraz leczeni są w sformalizowany sposób (wymuszony protokołem), trudny do uzyskania w realnym życiu.

Drugim czynnikiem warunkującym rozbieżności pomiędzy wynikami badań eksperymentalnych a rezultatami prób prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej mogą mieć związek z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa IFN $\beta$ -1a i.m., jak również mniejszą częstotliwością stosowania terapii (1 vs 3 razy w tygodniu). Oba te czynniki ułatwiają uzyskanie wyższego wskaźnika stosowania się pacjentów do zaleceń (*compliance*), a dzięki temu zmniejszają rozbieżność pomiędzy efektywnością eksperymentalną a praktyczną. Potwierdzają to dane pochodzące z narodowego

rejestru prowadzonego przez Duńskie Stowarzyszenie Chorych na SM, z których wynika, że pacjenci stosujący IFN $\beta$ -1a i.m. rzadziej rezygnowali z leczenia niż chorzy otrzymujący pozostałe zarejestrowane preparaty IFN $\beta$  (IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c.). [101]

Wspomniany korzystniejszy profil bezpieczeństwa IFN $\beta$ -1a i.m. potwierdzono zarówno we wcześniejszych badaniach z randomizacją, jak również w niniejszej analizie klinicznej opartej o badania obserwacyjne. W badaniach randomizowanych (EVIDENCE, INCOMIN) wykazano, że w grupie leczonej IFN $\beta$ -1a i.m. niższe było ryzyko wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych niż w grupie IFN $\beta$ -1a s.c. (dolegliwości związane z podaniem leku, wysypka, zaburzenia czynności wątroby, nieprawidłowy poziom leukocytów, limfopenia), jak również IFN $\beta$ -1b (reakcje skórne w miejscu iniekcji). [99, 100] Wyniki badań obserwacyjnych włączonych do niniejszej analizy wskazują, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych w grupie IFN $\beta$ -1a i.m. był istotnie statystycznie niższy niż w grupie leczonej IFN $\beta$ -1b oraz zbliżony do odsetka w ramieniu leczonym IFN $\beta$ -1a s.c. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy preparatami odnośnie do odsetka pacjentów przerywających terapię z powodu braku skuteczności, jednakże w tym przypadku obserwowano tendencję na korzyść IFN $\beta$ -1b i IFN $\beta$ -1a s.c. względem IFN $\beta$ -1a i.m. Oznacza to, że pacjenci otrzymujący IFN $\beta$ -1b w porównaniu z osobami stosującymi IFN $\beta$ -1a i.m. częściej przerywali terapię ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, natomiast rzadziej ze względu na brak skuteczności. W tym kontekście istotna wydaje się ocena ryzyka zaprzestania leczenia ogółem. Jest to punkt końcowy, który jeśli raportowany jest w ramach badań obserwacyjnych, stosunkowo dobrze odzwierciedla wypadkową skuteczności i bezpieczeństwa terapii, gdyż do najczęstszych przyczyn zmuszających pacjenta do przerwania leczenia należą działania niepożądane oraz brak zadawalających efektów terapeutycznych. W większości prac odsetek pacjentów utraconych z badania z jakiegokolwiek przyczyny dla IFN $\beta$ -1a i.m. był niższy niż dla pozostałych dwóch preparatów, aczkolwiek istotne statystycznie różnice uzyskano tylko w jednym badaniu dla porównania IFN $\beta$ -1a i.m. z IFN $\beta$ -1b.

Analizę kliniczną przeprowadzono w sposób opisowy, bez kumulacji ilościowej, z dwóch powodów. Po pierwsze ze względu na znaczną heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy badaniami. Po drugie z uwagi na różnice pod względem definicji punktów końcowych oraz różny sposób przedstawiania wyników dla tych samych efektów zdrowotnych (np. średnia zmiana EDSS, wartość końcowa EDSS, odsetek pacjentów z daną wartością EDSS, czas do wzrostu EDSS o 1 pkt, etc.). Różny sposób prezentacji wyników oraz brak przedziałów ufności dla większości punktów końcowych uniemożliwia również ocenę siły dowodów naukowych w skali GRADE. Zgodnie z tą klasyfikacją wyniki badań obserwacyjnych otrzymują wyjściowo niską ocenę w skali GRADE. Wobec dużej różnicy w sile interwencji oraz biorąc pod uwagę spójne wyniki większości (choć nie wszystkich) prac, wydaje się, że siłę dowodów można określić jako średnią zarówno jeśli chodzi o wnioski dotyczące potwierdzonej skuteczności długoterminowej IFN $\beta$ , jak również odnośnie do porównywalnej efektywności rzeczywistej wszystkich 3 preparatów.

Podsumowując, dostępne dowody naukowe wskazują na istotne korzyści kliniczne związane z długotrwałym leczeniem IFN $\beta$ . Efektywność kliniczna wszystkich dostępnych preparatów IFN $\beta$  w leczeniu pacjentów z RRMS jest zbliżona, a stwierdzane różnice pomiędzy preparatami dla wybranych punktów końcowych wydają się mieć ograniczone znaczenie w praktyce klinicznej.

## 12. OGRANICZENIA

Na etapie analizy klinicznej natrafiono na ograniczenia wynikające z obiektywnych przyczyn, które mogą wpływać na uzyskane wyniki:

- nie odnaleziono badań z randomizacją dla 5-letniego horyzontu czasowego, dlatego wnioskowanie zostało przeprowadzone na podstawie wyników badań obserwacyjnych,
- w większości badań porównywane grupy różniły się pod względem rozłożenia czynników zakłócających,
- brak możliwości przeprowadzenia kumulacji ilościowej, gdyż włączone badania cechowały się znacznym stopniem niejednorodności w zakresie metodyki (badania retrospektywne i prospektywne, grupy kontrolne jednoczesowe, historyczne lub zdefiniowane *post hoc*), długości okresu obserwacji, charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych, oraz różnym sposobem prezentacji wyników dla tego samego punktu końcowego (zmian, wartość końcowa, odsetek pacjentów z daną wartością itd.),
- w wielu badaniach wyniki raportowano w sposób niepełny (brak przedziałów ufności, brak miary rozrzutu), co uniemożliwiało niejednokrotnie ocenę różnic w sile interwencji, a także typową ocenę w skali GRADE (dla każdego punktu z osobna),
- część włączonych do analizy badań to próby jednoramienne, niepozwalające na bezpośrednie porównywanie poszczególnych interwencji.

## 13. BIBLIOGRAFIA

1. Wytyczne NMSS. Disease Management Consensus Statement. 2008.
2. Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis. [http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN\\_MS\\_Guidelines\\_2009\\_Final%281%29.pdf](http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN_MS_Guidelines_2009_Final%281%29.pdf).
3. Freedman MS. Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. *Neurology*. 2011; 76(1 Suppl 1):S26–34.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/42/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/42/akt.pdf) (13.11.2013).
5. Szczeklik W. *Choroby wewnętrzne*. Tom 2. Kraków 2006.
6. Rak J. MIKROCHIMERYZM, PŁEĆ I CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE. *Kosmos. Problemy nauk biologicznych*. 2008; 57(1-2 (278–279)):19–28.
7. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature immunology*. 2007; 8(9):913–919.
8. Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce - ocena epidemiologiczna. *Aktualności Neurologiczne*. 2009; 9(2):91–97.
9. Pierzchała K, Kubicka K. Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego. *Wiadomości Lekarskie*. 2009; 62(1):37–41.
10. Stwardnienie rozsiane w Polsce - stanowisko ekspertów. [http://www.symfoniaserc.pl/symfoniaserc.php?temat=art/show&id=20100520\\_1500](http://www.symfoniaserc.pl/symfoniaserc.php?temat=art/show&id=20100520_1500) (27.11.2013).
11. TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej (wrzesień 2011). [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie\\_rozsiane/OT-431\\_TPZ\\_leczenie\\_SM.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf) (27.11.2013).
12. Rutkowski J, Deryło L, Fedyna M. Analiza wpływu na budżet płatnika finansowania natalizumabu (Tysabri) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. HTA Consulting.
13. Cendrowski W. Zmniejszenie umieralności na stwardnienie rozsiane ma związek z niższym rozpowszechnieniem palenia papierosów wśród mężczyzn w Polsce. *Aktualności Neurologiczne*. 2012; 12(3):149–153.
14. Kostrzewska K, Zuchnicka R, Szmurło D. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Interferon beta (Avonex) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.
15. Sheremata WA, Minagar A, Alexander JS, i in. The role of alpha-4 integrin in the aetiology of multiple sclerosis: current knowledge and therapeutic implications. *CNS drugs*. 2005; 19(11):909–922.
16. Winqvist RJ, Kwong A, Ramachandran R, i in. The complex etiology of multiple sclerosis. *Biochemical pharmacology*. 2007; 74(9):1321–1329.
17. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, i in. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nature clinical practice. Neurology*. 2006; 2(4):201–211.
18. Maciejek Z. Diagnostyka stwardnienia rozsianego. *FARMAKOTERAPIA W PSYCHIATRII I NEUROLOGII*. 2005; (3):209–217.
19. Karlińska I, Selmaj K. Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym. *Neurol Neurochir Pol*. 2005; 39(2):125–133.
20. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, i in. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet neurology*. 2007; 6(10):887–902.
21. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, i in. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 2011; 69(2):292–302.
22. Potemkowski A. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2006; 4(supl. A):64–66.
23. Ziółkiewicz J, Kaźmierski R. Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego. *Neuroskop*. 2011; (13):112–119.
24. Wytyczne NICE. Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. 2004. 2003;
25. Myhr K-M. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2008; 117(s188):12–21.

26. Wytyczne NICE. Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis (TA254). 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13719/58914/58914.pdf> (4.12.2013).
27. Wytyczne EMSP. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis. Current therapeutic recommendations. 2008.
28. Farrell R, Heaney D, Giovannoni G. Emerging therapies in multiple sclerosis. *Expert opinion on emerging drugs*. 2005; 10(4):797–816.
29. Mauritz K. Nowe elementy w rehabilitacji chorych na stwardnienie rozsiane. *FARMAKOTERAPIA W PSYCHIATRII I NEUROLOGII*. 2005; (3):249 –251.
30. Wytyczne AAN. 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. 2011.
31. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, i in. 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(2):169–178.
32. NICE. Wytyczne NICE. Multiple sclerosis: Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. CG8. 2003.
33. Wytyczne NICE. Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis (NICE technology appraisal guidance 127). 2007 (2010). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11822/36136/36136.pdf> (5.12.2013).
34. Freedman MS, Blumhardt LD, Brochet B, i in. International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2002; 8(1):19–23.
35. Opara J, Jaracz K. Aktualne możliwości oceny jakości życia w stwardnieniu rozsianym. *Neurol Neurochirurg Pol*. 2006; 40(4):336–341.
36. Jamroz-Wiśniewska A, Papuć E, Bartosik-Psujek H, i in. Analiza walidacyjna wybranych aspektów psychometrycznych polskiej wersji Skali Wpływu Stwardnienia Rozsianego na Jakość Życia Chorych (MSIS-29). *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2007; 41(3):215–222.
37. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001; 60(9):817–827.
38. Fatigue Severity Scale (FSS). <http://www.mult-sclerosis.org/fatigueseverityscale.html> (25.11.2013).
39. Uchwała Rady Konsultacyjnej AOTM 01/2007 w sprawie finansowania ze środków publicznych terapii umminomodulujących w stwardnieniu rozsianym (MS). 23 sierpnia 2007. [http://www.aotm.gov.pl/pliki/rada/rekomendacja\\_rady\\_konsultacyjnej\\_aotm\\_01\\_2007.pdf](http://www.aotm.gov.pl/pliki/rada/rekomendacja_rady_konsultacyjnej_aotm_01_2007.pdf) (20.11.2013).
40. Rekomendacja nr 71/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 września 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-86-2011-stwardnienie\\_rozsiane/R\\_71\\_2011\\_SM\\_JTM\\_kwalifikacja.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-86-2011-stwardnienie_rozsiane/R_71_2011_SM_JTM_kwalifikacja.pdf) (20.11.2013).
41. Opinia Prezesa AOTM w sprawie zasadności przedłużenia okresu stosowania interferonu beta w ramach Programu Lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”. AOTM-BP-434-5(1)/GOS/2013. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/255/OPZ/OP-AOTM\\_SM.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/255/OPZ/OP-AOTM_SM.pdf) (27.11.2013).
42. Rekomendacja finansowa NICE. Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis (TA 32). 2002. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11441/32290/32290.pdf> (20.11.2013).
43. Rekomendacja finansowa NHS Scotland. Avonex (interferon beta 1a). 2003. <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Avonex.pdf> (20.11.2013).
44. Rekomendacja finansowa HAS. Avonex (interferon beta 1a). 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/avonex\\_ct\\_1863.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/avonex_ct_1863.pdf) (20.11.2013).
45. Rekomendacja finansowa PBAC. Avonex (interferon beta 1a). November 2011. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-11/positive-recommendations> (20.11.2013).
46. Rekomendacja finansowa HAS. Rebif (interferon beta 1a). 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/rebif\\_ct\\_3166.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/rebif_ct_3166.pdf) (20.11.2013).
47. Rekomendacja finansowa PBAC. Rebif (interferon beta 1a). March 2010. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-03/March%202010%20Positive%20Recommendations.pdf> (20.11.2013).
48. CADTH. Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. October 2013, Volume 1, Issue 2C. [http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_RecsReport\\_TR\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf) (20.11.2013).
49. Rekomendacja finansowa HAS. Betaferon (interferon beta 1b). 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/betaferon\\_ct\\_4317.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/betaferon_ct_4317.pdf) (20.11.2013).



50. Rekomendacja finansowa HAS. Extavia (interferon beta 1b). 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-08/extavia\\_ct\\_8731\\_2012-08-27\\_14-58-23\\_771.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-08/extavia_ct_8731_2012-08-27_14-58-23_771.pdf) (20.11.2013).
51. ChPL Avonex (interferon beta 1a). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf) (13.11.2013).
52. ChPL Rebif (interferon beta 1a). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000136/WC500048681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf) (14.11.2013).
53. ChPL Extavia (interferon beta 1b). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000933/WC500034701.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf) (21.11.2013).
54. ChPL Betaferon (interferon beta 1b). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000081/WC500053225.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf) (14.11.2013).
55. AOTM. Wytuczne oceny technologii medycznych. 2009. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne\\_hta/2009/Wytuczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne_hta/2009/Wytuczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf) (25.11.2013).
56. Wells GA, Shea B, O'Connell D, i in. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) (25.11.2013).
57. Sutcliffe A. Quality of case series form. In: Preoperative tests: the use of routine preoperative tests for elective surgery guideline. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10919/29075/29075.pdf> (28.11.2013).
58. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, i in. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010; 16(5):588–596.
59. Carmona O, Casado V, Moral E, i in. Interferon-beta1b in multiple sclerosis: effect on progression of disability and clinical markers of treatment response. *European neurology*. 2008; 60(6):279–284.
60. Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A, i in. Long-term follow-up of the original interferon-beta1b trial in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study. *Clinical therapeutics*. 2009; 31(8):1724–1736.
61. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, i in. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010; 81(8):907–912.
62. Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, i in. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2010; 74(23):1877–1885.
63. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1995; 45(7):1277–1285.
64. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, i in. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2012; 308(3):247–256.
65. Trojano M, Paolicelli D, Lepore V, i in. Italian Multiple Sclerosis Database Network. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2006; 27 Suppl 5:S358–361.
66. Trojano M, Russo P, Fuiani A, i in. The Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN): the risk of worsening according to IFNbeta exposure in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006; 12(5):578–585.
67. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, i in. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2007; 61(4):300–306.
68. Bencsik K, Füvesi J, Fricska-Nagy Z, i in. Short communication: treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 96 patients with IFN-beta 1b: results of a 6-year follow-up. *Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2006; 26(2):96–100.
69. Khan O, Bao F, Shah M, i in. Effect of disease-modifying therapies on brain volume in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a five-year brain MRI study. *Journal of the neurological sciences*. 2012; 312(1-2):7–12.
70. Mezei Z, Bereczki D, Racz L, i in. Can a physician predict the clinical response to first-line immunomodulatory treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2012; 8:465–473.
71. Milanese C, Beghi E, Giordano L, i in. A post-marketing study on immunomodulating treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis in Lombardia: preliminary results. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2005; 26 Suppl 4:S171–173.



72. Extension of Prior Study Evaluating Safety and Tolerability of Two Doses of Betaseron® to Treat Relapsing-remitting Multiple Sclerosis - NCT00235989. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00235989> (22.11.2013).
73. Clinical Trial Results Synopsis. An open-label extension study of the double-blind, randomized, parallel group, multicenter phase 2 study 307000A to further evaluate the safety and tolerability of Betaseron® 500 mg subcutaneously every other day and Betaseron® 250 mg subcutaneously every other day in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). NCT00235989. [http://trialfinder.bayerscheringpharma.de/html/pdf/91272\\_Study\\_Synopsis\\_CTP.pdf](http://trialfinder.bayerscheringpharma.de/html/pdf/91272_Study_Synopsis_CTP.pdf) (27.11.2013).
74. Paolillo A, Pozzilli C, Giugni E, i in. A 6-year clinical and MRI follow-up study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with Interferon-beta. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2002; 9(6):645–655.
75. Patti F, Pappalardo A, Florio C, i in. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2006; 113(4):241–247.
76. Patti F, Morra VB, Amato MP, i in. Subcutaneous Interferon  $\beta$ -1a May Protect against Cognitive Impairment in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: 5-Year Follow-up of the COGIMUS Study. *PLoS ONE*. 2013; 8(8):e74111.
77. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, i in. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *European neurology*. 2008; 59(3-4):131–135.
78. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, i in. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2006; 67(6):944–953.
79. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*. 2001; 56(12):1628–1636.
80. Río J, Tintoré M, Nos C, i in. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *Journal of neurology*. 2005; 252(7):795–800.
81. Ruggieri RM, Settiani N, Viviano L, i in. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2003; 24(5):361–364.
82. Tilbery CP, Mendes MF, Oliveira BES de, i in. Immunomodulatory treatment in multiple sclerosis: experience at a Brazilian center with 390 patients. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2006; 64(1):51–54.
83. Trojano M, Paolicelli D, Zimatore GB, i in. The IFNbeta treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2005; 26 Suppl 4:S179–182.
84. Clanet M, Kappos L, Hartung HP, i in. Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2004; 10(2):139–144.
85. Biogen Idec. Important Drug Warning. March 2005. <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm164412.pdf> (25.11.2013).
86. Biogen Idec. Important new prescribing information. March 7, 2003. <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm167366.pdf> (25.11.2013).
87. Safety Information. Rebif (Interferon Beta-1a) Injection. April 2013. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm351803.htm> (25.11.2013).
88. Berlex Inc. Healthcare professional Letter. Betaseron. April 2005. <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm164413.pdf> (25.11.2013).
89. Globocan 2012. Fact Sheets by Population. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx) (27.1.2014).
90. SEER Stat Fact Sheets. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html> (23.1.2014).
91. Sandberg-Wollheim M, Kornmann G, Bischof D, i in. The risk of malignancy is not increased in patients with multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a: analysis of data from clinical trial and post-marketing surveillance settings. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(4):431–440.
92. Lebrun C, Vermersch P, Brassat D, i in. Cancer and multiple sclerosis in the era of disease-modifying treatments. *Journal of neurology*. 2011; 258(7):1304–1311.
93. Bloomgren G, Sperling B, Cushing K, i in. Assessment of malignancy risk in patients with multiple sclerosis treated with intramuscular interferon beta-1a: retrospective evaluation using a health insurance claims database and postmarketing surveillance data. *Therapeutics and clinical risk management*. 2012; 8:313–321.
94. Foley JF, Zerkowski K, Nair KV. Evidence for long-term use of intramuscular interferon beta-1a: an overview of relapse, disability, and MRI data from selected clinical trials. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*. 2013; 19(1 Suppl A):S4–15.

95. Goodin DS, Jones J, Li D, i in. Establishing Long-Term Efficacy in Chronic Disease: Use of Recursive Partitioning and Propensity Score Adjustment to Estimate Outcome in MS. *PLoS ONE*. 2011; 6(11):e22444.
96. Uitdehaag B, Constantinescu C, Cornelisse P, i in. Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow-up study. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2011; 4(1):3–14.
97. Milanese C, La Mantia L, Palumbo R, i in. A post-marketing study on interferon beta 1b and 1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003; 74(12):1689–1692.
98. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2006; 113(5):283–287.
99. Durelli L, Verdun E, Barbero P, i in. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet*. 2002; 359(9316):1453–1460.
100. Panitch H, Goodin D, Francis G, i in. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *Journal of the neurological sciences*. 2005; 239(1):67–74.
101. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ravnborg M, i in. Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in denmark: a prospective nationwide survey. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006; 12(3):253–264.
102. Better long-term results with every other day IFN-beta 1b than with once a week IFN-beta 1a. *Neurologie und Rehabilitation*. 2001; 7(5):265.
103. Interferons: Long-term effects uncertain. *Pharmaceutical Journal*. 2003; 270(7236):217.
104. Acaster S, Swinburn P, Wang C, i in. Can the functional assessment of multiple sclerosis adapt to changing needs? A psychometric validation in patients with clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(12):1504–1513.
105. Aggarwal S, Sharma V, Mathew JS. Beta-interferons in multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2010; 13(4):313.
106. Ivo J, M B-M, Soilu-H&#xe4, i in. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Vitamin D3 in MS: Subgroup Analysis of Patients with Baseline Disease Activity Despite Interferon Treatment. *Multiple Sclerosis International*. 2012; 2012:
107. Alteri E, Kornmann G, Moraga MS, i in. PO10-TU-34 Evaluation of the risk of malignancies in patients with multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 285:S204–S205.
108. Arroyo E, Grau C, Ramo C, i in. [Global adherence project to disease-modifying therapies in patients with relapsing multiple sclerosis: 2-year interim results]. *Neurología (Barcelona, Spain)*. 2010; 25(7):435–442.
109. Bagnato F, Gupta S, Richert ND, i in. Effects of interferon beta-1b on black holes in multiple sclerosis over a 6-year period with monthly evaluations. *Archives of neurology*. 2005; 62(11):1684–1688.
110. Baker DP, Pepinsky RB, Brickelmaier M, i in. PEGylated interferon beta-1a: meeting an unmet medical need in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2010; 30(10):777–785.
111. Bandari D, Wynn D, Miller T, i in. Rebif® Quality of Life (RebiQoL): A randomized, multicenter, Phase IIIb study evaluating quality-of-life measures in patients receiving the serum-free formulation of subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2013; 2(1):45–56.
112. Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z, Kozubski W, i in. Ocena efektywnosci klinicznej interferonu beta-1b oraz porownanie bezposrednie interferonu beta-1b z interferonem beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego [Evaluation of clinical effectiveness of interferon beta 1B and direct comparison of interferons beta 1B and beta 1A in the treatment of sclerosis multiplex]. *Aktualnosci Neurologiczne*. 2006; 6(4):224–231.
113. Bates D. Long-term outcomes in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011; 76(1 Supplement 1):S1–S2.
114. Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T, i in. Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. *The British journal of ophthalmology*. 2005; 89(10):1254–1257.
115. Bellomi F, Scagnolari C, Tomassini V, i in. Fate of neutralizing and binding antibodies to IFN beta in MS patients treated with IFN beta for 6 years. *Journal of the neurological sciences*. 2003; 215(1-2):3–8.
116. Berkowicz T. Efficacy of different interferon beta preparations in multiple sclerosis. Review of open label comparative studies. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*. 2012; 7(4):175–180.
117. Bermejo PE, Blasco MR, Sanchez AJ, i in. Predicting factors for discontinuation of interferon beta as first-line treatment. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S316–S317.
118. Bermel RA, You X, Pace A, i in. Early response to interferon beta-1a predicts clinical outcome 15 years later in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S314.

119. Bermel RA, Weinstock-Gutman B, Foulds P, i in. Evaluating the predictive value of early indicators of long-term disability in ASSURANCE. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):S460.
120. Bermel RA, You X, Foulds P, i in. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon  $\beta$ . *Annals of neurology*. 2013; 73(1):95–103.
121. Bhardwaj S, Coleman CI, Sobieraj DM. Efficacy of statins in combination with interferon therapy in multiple sclerosis: a meta-analysis. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2012; 69(17):1494–1499.
122. Biermann D. Multiple sclerosis: Long-term study tests interferon. *Pharmazeutische Zeitung*. 2010; 155:24.
123. Bosca I, Villar LM, Coret F, i in. Response to interferon in multiple sclerosis is related to lipid-specific oligoclonal IgM bands. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010; 16(7):810–815.
124. Boyko AN. Clinical effects and tolerability of high-dose, high-frequency recombinant interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis: maximizing therapy through long-term adherence. *Expert opinion on biological therapy*. 2010; 10(4):653–666.
125. Boz C, Oger J, Gibbs E, i in. Reduced effectiveness of long-term interferon-beta treatment on relapses in neutralizing antibody-positive multiple sclerosis patients: a Canadian multiple sclerosis clinic-based study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007; 13(9):1127–1137.
126. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, i in. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012; 18(4):418–424.
127. Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F, i in. Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005; 90(7):4133–4137.
128. Carmona O, Masuet C, Alía P, i in. Apolipoprotein alleles and the response to interferon- $\beta$ -1b in multiple sclerosis. *European neurology*. 2011; 65(3):132–137.
129. Carra A, Rojas G, Vrech C, i in. The Sustained Disease Activity Free Status as a Measure of Therapeutic Response & the Long Term Impact of Immunomodulatory Treatment. *Neurology*. 2012; 78(1):
130. Carroll WM. Clinical trials of multiple sclerosis therapies: improvements to demonstrate long-term patient benefit. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009; 15(8):951–958.
131. Carter NJ, Keating GM. Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *Drugs*. 2010; 70(12):1545–1577.
132. Chan KH, Tsang KL, Ho PWL, i in. Clinical outcome of relapsing remitting multiple sclerosis among Hong Kong Chinese. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2011; 113(8):617–622.
133. Christophi GP, Christophi JA, Gruber RC, i in. Quantitative differences in the immunomodulatory effects of Rebif and Avonex in IFN- $\beta$  1a treated multiple sclerosis patients. *Journal of the neurological sciences*. 2011; 307(1-2):41–45.
134. Cohen M, Lebrun C, Aufavre D, i in. [Longitudinal study of health related quality of life in multiple sclerosis: correlation with MRI parameters]. *Revue neurologique*. 2010; 166(11):894–900.
135. Cohen BA, Rivera VM. PRISMS: the story of a pivotal clinical trial series in multiple sclerosis. *Current medical research and opinion*. 2010; 26(4):827–838.
136. Coles A. Alemtuzumab. *European Journal of Neurology*. 2009; 16(supl. 3):3.
137. Coles AJ, Fox E, Vladoic A, i in. Alemtuzumab versus interferon  $\beta$ -1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet neurology*. 2011; 10(4):338–348.
138. Coles AJ, Fox E, Vladoic A, i in. Alemtuzumab more effective than interferon  $\beta$ -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2012; 78(14):1069–1078.
139. Comabella M, Julià E, Tintoré M, i in. Induction of serum soluble tumor necrosis factor receptor II (sTNF-RII) and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) by interferon beta-1b in patients with progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2008; 255(8):1136–1141.
140. Coppola G, Lanzillo R, Florio C, i in. Long-term clinical experience with weekly interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2006; 13(9):1014–1021.
141. Cruce R, Freedman MS. Timely therapeutic interventions and long-term therapeutic benefits in multiple sclerosis. *Hot Topics in Neurology and Psychiatry*. 2012; 13:7–17.
142. Cunningham A, Gottberg K, von Koch L, i in. Non-adherence to interferon-beta therapy in Swedish patients with multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2010; 121(3):154–160.
143. Deisenhammer F, Hegen H. Alemtuzumab more effective than interferon  $\beta$ -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2012; 79(10):1071–1072.

144. Del Santo F, Maratea D, Fadda V, i in. Treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis: summarising current information by network meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2012; 68(4):441–448.
145. De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, i in. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010; 16(7):888–892.
146. Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, i in. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011; 18(1):69–77.
147. Dubois BD, Keenan E, Porter BE, i in. Interferon beta in multiple sclerosis: experience in a British specialist multiple sclerosis centre. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003; 74(7):946–949.
148. Durelli L, Barbero P, Cucci A, i in. Neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with 375 micrograms interferon-beta-1b. *Expert opinion on biological therapy*. 2009; 9(4):387–397.
149. Ebers G, Cutter G, Rameta M, i in. Cause of death in multiple sclerosis patients from a 21-year long-term follow-up study. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):S412–413.
150. Ebers GC, Cook S, Cutter G, i in. Cause of death in multiple sclerosis patients from the 21-year long-term follow-up study. *Eur J Neurol. European Journal of Neurology*. 2011; 18:60.
151. El Aidli S, Zaiem A, Lakhoua G, i in. Adverse reactions associated with interferon. *Drug Safety*. 32(10):941.
152. Evans C, Tam J, Kingwell E, i in. Long-term persistence with the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis in British Columbia, Canada. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):S302–S303.
153. Evans C, Tam J, Kingwell E, i in. Long-term persistence with the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a retrospective database study. *Clinical therapeutics*. 2012; 34(2):341–350.
154. Eraksoy M, Ayta S, Yapici Z, i in. FP24-TU-03 Early IFNβ-1b therapy in children with multiple sclerosis: a prospective study. *Journal of the Neurological Sciences*. 285(supl. 1):95.
155. Fazekas F, Berger T, Fabjan TH, i in. Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. 2012; 162(15-16):354–366.
156. Fernández-Salazar L, Álvarez-Quiñones M, González Hernández JM, i in. IFN beta 1b induced celiac disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011; 46(12):1525–1526.
157. Fessler B. Multiple sclerosis: Ten years interferon beta-1a. *PsychoNeuro*. 2008; 34(6-7):328.
158. Fieschi C, Ausili L, Prosperini L, i in. Current and emerging drugs for multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2010; 166(3):357–358.
159. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, i in. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 6:CD008933.
160. Fisher E, Rudick RA, Cutter G, i in. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000; 6(6):373–377.
161. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, i in. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology*. 2002; 59(9):1412–1420.
162. Foulds P, Richman S, Friend S, i in. Postmarketing utilisation and safety of intramuscular interferon beta-1a. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S161.
163. Fox EJ. Alemtuzumab improves Expanded Disability Status Scale functional system scores better than interferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *ACTRIMS. Environmental risk Factors in multiple sclerosis Basic and Clinical Issues in Multiple Sclerosis Research*. 2009; (Second Joint Meeting):32.
164. Fox RJ. In the coming year we should abandon interferons and glatiramer acetate as first-line therapy for MS: yes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013; 19(1):24–25.
165. Freedman MS, Forrestal FG. Canadian treatment optimization recommendations (TOR) as a predictor of disease breakthrough in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a: analysis of the PRISMS study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008; 14(9):1234–1241.
166. Freedman MS. Improving long-term follow-up studies of immunomodulatory therapies. *Neurology*. 2011; 76(1 Suppl 1):S35–38.
167. Frohman EM, Cutter G, Remington G, i in. A randomized, blinded, parallel-group, pilot trial of mycophenolate mofetil (CellCept) compared with interferon beta-1a (Avonex) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2010; 3(1):15–28.
168. Gafson A, Worthington V, Lakdawala N, i in. Neutralising antibodies to interferon-Beta predict conversion to secondary progressive multiple sclerosis in patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013; 84(11):e2.



169. Galetta SL. The controlled high risk Avonex multiple sclerosis trial (CHAMPS Study). *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2001; 21(4):292–295.
170. García Merino A, Fernández O, Montalbán X, i in. [Spanish Neurology Society consensus document on the use of drugs in multiple sclerosis: escalating therapy]. *Neurología (Barcelona, Spain)*. 2010; 25(6):378–390.
171. Ghezzi A, Immunomodulatory Treatment of Early Onset MS (ITEMS) Group. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian Co-operative Study. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2005; 26 Suppl 4:S183–186.
172. Giovannoni G, De Stefano N, Migiaccio M. UCL Discovery - Development of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis: efficacy, safety and immunogenicity results from a comprehensive pre-clinical and clinical trial series. *JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES*. 2009;204.
173. Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012; 18(7):932–946.
174. Gneiss C, Koudouovoh-Tripp P-M, Ropele S, i in. Influence of interferon-beta therapy switching on neutralizing antibody titres: results from the Austrian Switch Study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009; 15(12):1481–1488.
175. Gonsette RE, Sindic C, D'hooghe MB, i in. Boosting endogenous neuroprotection in multiple sclerosis: the ASsociation of Inosine and Interferon beta in relapsing- remitting Multiple Sclerosis (ASIIMS) trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010; 16(4):455–462.
176. Goodin D, Ebers G, Cutter G, i in. FP39WE01 Long-term follow-up 20 years after the pivotal interferon beta-1b multiple sclerosis trial - ResearchGate. *Journal of the Neurological Sciences*. 285(supl.1):118–119.
177. Goodin D, Reder AT, Ebers G, i in. Predictive value of baseline and short-term outcomes on mortality in multiple sclerosis: Data from the Interferon Beta-1b 21-Year Long-Term Follow-Up Study. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):S423–424.
178. Goodin D, Reder A, Ebers G, i in. Mortality outcomes for interferon beta-1b versus placebo 21 years following randomization. *Ann Neur*. 70:S66.
179. Goodin DS, Ebers GC, Cutter G, i in. Cause of death in MS: long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFN $\beta$ -1b study. *BMJ open*. 2012; 2(6):
180. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, i in. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN $\beta$ -1b trial. *Neurology*. 2012; 78(17):1315–1322.
181. Goodin DS, Traboulsee A, Knappertz V, i in. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon  $\beta$ -1b trial in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012; 83(3):282–287.
182. Goodin DS, Reder AT, Cutter G. Treatment with interferon beta for multiple sclerosis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2012; 308(16):1627; author reply 1627–1628.
183. Gout O, Bensa C, Assouad R. Current treatment of multiple sclerosis. *Rev Med Interne*. 2010; 31(8):575–580.
184. Greenberg BM, Balcer L, Calabresi PA, i in. Interferon beta use and disability prevention in relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA neurology*. 2013; 70(2):248–251.
185. Greenberg BM, Frohman E. Interferon beta and long-term disability in multiple sclerosis—reply. *JAMA Neurology*. 2013; 70(5):651–653.
186. Hass J. Ten-year follow-up of immunomodulatory therapies in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2010; 257(supl.):146–147.
187. Hadjigeorgiou GM, Doxani C, Miligkos M, i in. A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013; 38(6):433–439.
188. Halpern R, Agarwal S, Dembek C, i in. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. *Patient preference and adherence*. 2011; 5:73–84.
189. Hartung H-P, Freedman MS, Polman CH, i in. Interferon  $\beta$ -1b-neutralizing antibodies 5 years after clinically isolated syndrome. *Neurology*. 2011; 77(9):835–843.
190. He D, Xu Z, Dong S, i in. Teriflunomide for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 12:CD009882.
191. He D, Han K, Gao X, i in. Laquinimod for multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 8:CD010475.
192. Heinzl S. Five-year data: Betaferon in initial treatment of newly emerging multiple sclerosis has sustained effect. *Psychopharmakotherapie*. 2009; 16(2):88–89.

193. Herndon RM, Rudick RA, Munschauer FE 3rd, i in. Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex treatment in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(4):409–419.
194. Hernández MA, Mora S, grupo de trabajo del Estudio SLIMS. Use of the PRIMUS scale to assess quality of life in a Spanish population of multiple sclerosis patients. *Neurología (Barcelona, Spain)*. 2013; 28(6):340–347.
195. Hohlfeld R. [Does interferon beta slow the progression of multiple sclerosis? Long-term effect of IFN- $\beta$  on progression of physical disability is still not proven]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2012; 137(41):2088.
196. Hu X, Miller L, Richman S, i in. A novel PEGylated interferon beta-1a for multiple sclerosis: safety, pharmacology, and biology. *Journal of clinical pharmacology*. 2012; 52(6):798–808.
197. Iuliano G, Cinquanta L, Ferruzzi A, i in. Positive frequency of autoantibodies in multiple sclerosis patients: Are they associated with therapy? *Neural Regeneration Research*. 2010; 5(4):257–260.
198. Jacobs L, O'Malley JA, Freeman A, i in. Intrathecal interferon in the treatment of multiple sclerosis. Patient follow-up. *Archives of neurology*. 1985; 42(9):841–847.
199. Jaunalksne I, Kalnina J, Murzina M, i in. Avonex immunomodulatory effects in MS patients. *Immunology*. 2011; 135:210.
200. Johnston J, So T-Y. First-line disease-modifying therapies in paediatric multiple sclerosis: a comprehensive overview. *Drugs*. 2012; 72(9):1195–1211.
201. Jones JL, Anderson JM, Phuah C-L, i in. Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis is associated with neuroprotective autoimmunity. *Brain: a journal of neurology*. 2010; 133(Pt 8):2232–2247.
202. Jongen PJ, Lehnick D, Sanders E, i in. Health-related quality of life in relapsing remitting multiple sclerosis patients during treatment with glatiramer acetate: a prospective, observational, international, multi-centre study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8(1):133.
203. Kalincik T, Horakova D, Dolezal O, i in. Interferon, azathioprine and corticosteroids in multiple sclerosis: 6-year follow-up of the ASA cohort. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2012; 114(7):940–946.
204. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, i in. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet neurology*. 2009; 8(11):987–997.
205. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, i in. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology*. 2005; 65(1):40–47.
206. Katrych O, Simone TM, Azad S, i in. Disease-modifying agents in the treatment of multiple sclerosis: a review of long-term outcomes. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2009; 8(6):512–519.
207. Khatri B, Barkhof F, Comi G, i in. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet neurology*. 2011; 10(6):520–529.
208. Kinkel R, Simon J, Waubant E, i in. An Early Disease Activity Composite Can Predict Long-Term Disease Outcome in CHAMPIONS (PD5.010). *Neurology*. 2012; 78(Meeting Abstracts 1):PD5.010–PD5.010.
209. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, i in. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Archives of neurology*. 2012; 69(2):183–190.
210. Kinkel R, Dontchev M, Tanner J, i in. CHAMPIONS: 10-year follow-up after a clinically isolated syndrome in patients at high risk for developing multiple sclerosis. 2009; 15 (supl.)(9):128–129.
211. Kinkel R, Pace A, Simon J, i in. Early MRI activity during interferon beta-1a therapy predicts disease activity at 5 years in patients at high risk for developing clinically definite multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15 (supl.)(9):129.
212. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, i in. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*. 2006; 66(5):678–684.
213. Koch M, Mostert J, De Keyser J, i in. Interferon-beta treatment and the natural history of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2008; 63(1):125–126; author reply 126–127.
214. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The Danish National Project of interferon-beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. The Danish Multiple Sclerosis Group. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000; 6(3):172–175.
215. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, i in. Wybrane aspekty epidemiologiczne stwardnienia rozsianego w Polsce – wieloośrodkowe badanie pilotażowe. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(5):443–452.
216. La Mantia L, Vacchi L, Di Pietrantonj C, i in. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 1:CD005181.

217. La Mantia L, Vaona A, Rovaris M, i in. Interferon beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis The Cochrane Collaboration, Alberto Vaona (red). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK 2011.
218. Lacy M, Hauser M, Pliskin N, i in. The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013; 19(13):1765–1772.
219. Lampl C, Nagl S, Arnason B, i in. Efficacy and safety of interferon beta-1b sc in older RRMS patients--a posthoc analysis of the BEYOND study. *Journal of neurology*. 2013; 260(7):1838–1845.
220. Lebrun C, Debouverie M, Vermersch P, i in. [CARIMS (Cancer Risk In Multiple Sclerosis) project: impact of long-term treatment]. *Revue neurologique*. 2007; 163(1):38–46.
221. Liberatore G. Neutralizing antibodies to Interferon (beta): An observational multiple sclerosis clinic-based study. *Journal of neurology*. 2009; 256:
222. Limmroth V, Putzki N, Kachuck NJ. The interferon beta therapies for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: are they equally efficacious? A comparative review of open-label studies evaluating the efficacy, safety, or dosing of different interferon beta formulations alone or in combination. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2011; 4(5):281–296.
223. Limmroth V, Malessa R, Zettl UK, i in. Quality Assessment in Multiple Sclerosis Therapy (QUASIMS): a comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2007; 254(1):67–77.
224. Lin X, Tench CR, Turner B, i in. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis over four years: application of a reproducible automated technique in monitoring disease progression in a cohort of the interferon beta-1a (Rebif) treatment trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003; 74(8):1090–1094.
225. Lindsey JW, Scott TF, Lynch SG, i in. The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer acetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2012; 1(2):81–86.
226. Link J, He B, Navikas V, i in. Transforming growth factor-beta 1 suppresses autoantigen-induced expression of pro-inflammatory cytokines but not of interleukin-10 in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *Journal of neuroimmunology*. 1995; 58(1):21–35.
227. Malucchi S, Sala A, Gilli F, i in. Neutralizing antibodies reduce the efficacy of beta1FN during treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004; 62(11):2031–2037.
228. Manova MG, Kostadinova II, Akabaliev VC. A clinical study of multiple sclerosis patients treated with betaferon. *Folia medica*. 2008; 50(3):24–29.
229. Manova MG, Kostadinova II. Adverse drug reactions after 24-month treatment with two-dosage regimens of betaferon in patients with multiple sclerosis. *Folia medica*. 2009; 51(3):31–36.
230. Marriott JJ, O'Connor PW. Lessons learned from long-term multiple sclerosis treatment trials. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010; 16(9):1028–1030.
231. Martinez A, Rojas G, Curbelo C, i in. Early clinical predictors of sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon beta and glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(2):1835.
232. Martinez-Ferez I, Flores-Moreno S. Efficacy and safety of immuno-regulatory drugs, interferons beta and glatiramer in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Value Health*. 2011; 14(7):A318.
233. Mäurer M, Gold R, Toyka KV, i in. [Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with recombinant interferon-beta preparations]. *Der Nervenarzt*. 2001; 72(2):108–116.
234. Mazdeh M, Afzali S, Jaafari MR. The therapeutic effect of Avonex, Rebif and Betaferon on EDSS and relapse in multiple sclerosis: a comparative study. *Acta medica Iranica*. 2010; 48(2):83–88.
235. Mei F-J, Osoegawa M, Ochi H, i in. Long-term favorable response to interferon beta-1b is linked to cytokine deviation toward the Th2 and Tc2 sides in Japanese patients with multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2006; 246(1-2):71–77.
236. Melanson M, Grossberndt A, Klowak M, i in. Fatigue and cognition in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon  $\beta$ . *The International journal of neuroscience*. 2010; 120(10):631–640.
237. Mendes A, Sá MJ. Classical immunomodulatory therapy in multiple sclerosis: how it acts, how it works. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2011; 69(3):536–543.
238. Menon V, Saxena R, Misra R, i in. Management of optic neuritis. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2011; 59(2):117–122.
239. Mesaroš S, Stojsavljević N, Dujmović-Bašuroski I, i in. Long-term adherence to interferon-beta treatment in a cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients in Belgrade, Serbia. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S162–163.
240. Mesaroš S, Stojsavljević N, Dujmović-Bašuroski I, i in. Long-term adherence to interferon-beta treatment in a cohort of RRMS patients in Belgrade, Serbia. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2012; 114(8):1145–1148.

241. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, i in. Change in quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 years in relation to other clinical parameters: results from a trial of intramuscular interferon {beta}-1a. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(6):734–742.
242. Miller DM, Rudick RA, Baier M, i in. Factors that predict health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003; 9(1):1–5.
243. Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintoré M, i in. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009; 15(10):1195–1205.
244. Morcos Y, Murrell DF. Review of cutaneous outcomes of immunomodulatory drugs for multiple sclerosis. *Australas Journal of Dermatology*. 2013; 54:49–50.
245. Morgen K, Crawford ALT, Stone RD, i in. Contrast-enhanced MRI lesions during treatment with interferonbeta-1b predict increase in T1 black hole volume in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(2):146–148.
246. Minocycline as add-on to Interferon Beta-1a [IFN Beta-1a] (Rebif®) in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [RRMS] - NCT01134627. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01134627> (21.11.2013).
247. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - NCT01247324. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01247324> (21.11.2013).
248. Using Optical Coherence Tomography (OCT) to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - NCT01337427. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01337427> (21.11.2013).
249. A Study of Ocrelizumab in Comparison With Interferon Beta-1a (Rebif) in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis - NCT01412333. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01412333> (21.11.2013).
250. 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. *Clinical therapeutics*. 2010; 32(11):1871–1888.
251. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A Systematic Review on the Efficacy of Interferon Beta in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis; Comparison of Different Formulations. *International Journal of Pharmacology*. 2010; 6(5):638–644.
252. Nikfar S, Abdollahi M, Rahimi R. PND3 EFFICACY AND TOLERABILITY OF INTERFERON-BETA IN ALL TYPE OF MULTIPLE SCLEROSIS. *Value in Health*. 2010; 13(7):A388.
253. Nikfar S, Akbarisari A, Kebriaee A, i in. Cost-Effectiveness of Different Interferon-Beta Therapies for Relapsing-Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Markov Model Based on Long-Term Clinical Data. *Value in Health*. 2012; 15(7):A552–A552.
254. Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, i in. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 21(1):50.
255. O'Connor P, CHAMPS. The effects of intramuscular interferon beta-1a in patients at high risk for development of multiple sclerosis: a post hoc analysis of data from CHAMPS. *Clinical therapeutics*. 2003; 25(11):2865–2874.
256. O'Connor P, Arnason B, Comi G, i in. Interferon beta-1b 500 mcg, interferon beta-1b 250 mcg and glatiramer acetate: Primary outcomes of the betaferon®/betaseron® efficacy yielding outcomes of a new dose study. *Neurology*. 2008; 71(2):153–154.
257. Oliver BJ, Kohli E, Kasper LH. Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials. *Journal of the neurological sciences*. 2011; 302(1-2):96–105.
258. Onesti E, Bagnato F, Tomassini V, i in. Interferon beta treatment of MS in the daily clinical setting: a 3-year post-marketing study. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2003; 24(5):340–345.
259. O'Rourke K, Walsh C, Antonelli G, i in. Predicting beta-interferon failure in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007; 13(3):336–342.
260. Palace J, Leite MI, Nairne A, i in. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Archives of neurology*. 2010; 67(8):1016–1017.
261. Paolicelli D, D'Onghia M, Pellegrini F, i in. The impact of neutralizing antibodies on the risk of disease worsening in interferon  $\beta$ -treated relapsing multiple sclerosis: a 5 year post-marketing study. *Journal of neurology*. 2013; 260(6):1562–1568.
262. Patrucco L, Rojas JI, Cristiano E. [Long term effect of interferon-beta on disease severity in relapsing-remitting multiple sclerosis patients]. *Revista de neurologia*. 2010; 50(9):529–532.
263. Patten SB, Metz LM, SPECTRIMS Study Group. Interferon beta1a and depression in secondary progressive MS: data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology*. 2002; 59(5):744–746.



264. Patti F, Amato MP, Bastianello S, i in. Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010; 16(1):68–77.
265. Patti F, Amato MP, Trojano M, i in. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGNitive Impairment in MULTiple Sclerosis) study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(8):991–1001.
266. Patti F, Nicoletti A, Pappalardo A, i in. Frequency and severity of headache is worsened by Interferon- $\beta$  therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2012; 125(2):91–95.
267. Paty D. The importance of long-term follow-up in patients from clinical trials. *International MS Journal*. 2002; 9(3):76–78.
268. Pereira VCSR, Malfetano FR, Meira ID, i in. Clinical response to interferon beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: a Brazilian cohort. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2012; 70(10):774–779.
269. Perini P, Calabrese M, Biasi G, i in. The clinical impact of interferon beta antibodies in relapsing-remitting MS. *Journal of neurology*. 2004; 251(3):305–309.
270. Plosker GL. Interferon- $\beta$ -1b: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS drugs*. 2011; 25(1):67–88.
271. Pokryszko-Dragan A, Bilińska M, Gruszka E, i in. [Clinical assessment of the course of relapsing-remitting multiple sclerosis in patients treated with interferon beta]. *Polski merkurusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2005; 19(113):654–658.
272. Porcel J, Río J, Sánchez-Betancourt A, i in. Long-term emotional state of multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006; 12(6):802–807.
273. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, i in. Switching to second-line therapies in interferon-beta-treated relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *European neurology*. 2009; 61(3):177–182.
274. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, i in. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2009; 16(11):1202–1209.
275. Pryse-Phillips W. Newer long-term treatments for multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2002; 104(3):265–271.
276. Putzki N, Bell S, Reynolds J, i in. CHAMPIONS extension: 10-year outcomes in interferon beta-1a-treated patients at high risk for developing multiple sclerosis after a clinically isolated syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 285(supl. 1):S119–S120.
277. Radulovic L, Vujisic S, Milovic Z, i in. Side effects of interferon beta in a group of 45 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2010; 17:497.
278. Reder A, Ebers GC, Cutter G, i in. Survival analysis 21 years after the initiation of the pivotal interferon beta-1b trial in patients with RRMS. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S318–319.
279. Reder A, Goodin D, Ebers G, i in. Clinical outcomes for interferon-beta-1b versus placebo, 21 years following randomisation. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):S220–221.
280. Reder A, Goodin D, Ebers G, i in. Survival outcomes and cause of death from the 21-year long-term follow-up study. *Multiple Sclerosis*. 2012; 18(12):1865.
281. Reder A, Goodin D, Ebers G, i in. MS-related causes of death and clinical outcomes in patients from the 21-year long-term follow-up study of interferon beta-1b. *Multiple Sclerosis*. 2013; 19(5):680–681.
282. Richert ND, Zierak MC, Bash CN, i in. MRI and clinical activity in MS patients after terminating treatment with interferon beta-1b. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000; 6(2):86–90.
283. Río J, Castilló J, Rovira A, i in. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009; 15(7):848–853.
284. Río J, Nos C, Tintoré M, i in. Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta: implications for clinical trials. *Annals of neurology*. 2002; 52(4):400–406.
285. Río J, Porcel J, Téllez N, i in. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(3):306–309.
286. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, i in. Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010; (1):CD006643.
287. Romeo M, Martinelli V, Perge E, i in. Brain MRI activity after disease-modifying treatment may predict disability progression after 5 years in relapsing-remitting multiple. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17(10):S15–16.
288. Rudick RA, Cutter G, Baier M, i in. Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing MS. *Neurology*. 2001; 56(10):1324–1330.
289. Rudick RA, Cutter GR, Baier M, i in. Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(6):626–634.

290. Rudick RA, Lee J-C, Cutter GR, i in. Disability progression in a clinical trial of relapsing-remitting multiple sclerosis: eight-year follow-up. *Archives of neurology*. 2010; 67(11):1329–1335.
291. Rudick RA, Goelz SE. Beta-interferon for multiple sclerosis. *Experimental cell research*. 2011; 317(9):1301–1311.
292. Rudick RA, Kappos L, Kinkel R, i in. Gender effects on intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 1406 patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(3):353–360.
293. Russo P, Paolillo A, Caprino L, i in. Effectiveness of interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: an Italian cohort study. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2004; 10(4):511–518.
294. Salter A, Tang Y, Glenski S, i in. Comparisons of Five Year Treatment Patterns in the NARCOMS Registry. *Neurology*. 2013; 80(1):
295. Sánchez-Solís O, Parra J, Arroyo E. Quality of life in patients with high-risk clinically isolated syndrome treated with Avonex®: Interim results of the AREMIN study. *Journal of Neurology*. 2010; 257(supl. 1):190.
296. Sandberg-Wollheim M, Kornmann G, Bischof D, i in. Risk of malignancy in patients with multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a: Analysis of data from the clinical trial and postmarketing surveillance settings. *European Journal of Neurology*. 2010; 17:30.
297. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, i in. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011; 17(4):423–430.
298. Sauße T. Multiple sclerosis - BENEFIT Study: Delayed disease progression due to early therapy with interferon beta-1b. *Arzneimitteltherapie*. 2009; 27(7-8):259–260.
299. Schreiber H, Fuchs A, Lang M, i in. Longitudinal observation of attentional and fronto-temporal cognitive functions in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)-6 years follow-up (S10.003). *Neurology*. 2013; 80(1):
300. Scolding NJ. Long-term beta interferon in MS: safe, but what effect on disability? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010; 81(8):825–826.
301. Shahkarami MA, Vaziri B, Salami S, i in. Neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients on weekly intramuscular Avonex and biosimilar interferon beta-1a (CinnoVex): comparing results of measurements in two different laboratories. *Journal of immunological methods*. 2013; 388(1-2):46–48.
302. Sharrack B, Elias R, Reuber M. Factors influencing patients' choices of disease modifying therapies in multiple sclerosis (P06.202). *Neurology*. 2012; 78(1):
303. Shirani A, Zhao Y, Karim M, i in. INterferon beta and long-term disability in multiple sclerosis. *JAMA Neurology*. 2013; 70(5):651–653.
304. Siddiqui MAA, Wellington K. Intramuscular interferon-beta-1a: in patients at high risk of developing clinically definite multiple sclerosis. *CNS drugs*. 2005; 19(1):55–61; discussion 63–64.
305. Siger M, Durko A, Nicpan A, i in. Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity. *Journal of the neurological sciences*. 2011; 303(1-2):50–52.
306. Singer B, Jeffery D, Kirzinger S, i in. The Rebif new formulation versus Betaseron tolerability study: Twelve week comparative phase findings. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 285(supl. 1):S204.
307. Singer B, Bandari D, Cascione M, i in. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferon $\beta$ -1a versus subcutaneous interferon $\beta$ -1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. *BMC Neurology*. 2012; 12(1):154.
308. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, i in. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 2003; 362(9391):1184–1191.
309. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, i in. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology*. 2005; 65(1):33–39.
310. Sørensen PS. Interferon-beta-1a: therapeutic effects, tolerability, current and future status in multiple sclerosis. *Hot Topics in Neurology and Psychiatry*. 2011;
311. Sormani MP, Rovaris M, Comi G, i in. A reassessment of the plateauing relationship between T2 lesion load and disability in MS. *Neurology*. 2009; 73(19):1538–1542.
312. Sormani MP, Cornelisse P, Signori A, i in. Predicting response to interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S300–301.
313. Sormani MP, Rio J, Tintorè M, i in. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013; 19(5):605–612.
314. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, i in. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clinical drug investigation*. 2010; 30(2):89–100.
315. Strober LB, Rao S, Lee J-C, i in. Longitudinal investigation of cognitive and neuroimaging changes in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S277.

316. Tedeholm H, Skoog B, Lycke J, i in. Interferon beta and glatiramer acetate therapy reduces the risk for secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S318.
317. Tenenbaum SN. Therapy of multiple sclerosis in children and adolescents. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010; 112(7):633–640.
318. Terecoasa E, Tiu C, Antochi F, i in. Correlations between quality of life, depression and EDSS score in patients with multiple sclerosis treated with basic disease immunomodulatory drugs. *Journal of Neurology*. 2011; 258:S266.
319. Tilbery C, Fazzito M, Jordy S, i in. Side effects of immunomodulatory drugs in the treatment of Multiple Sclerosis - Experience in 118 cases. *Revista Neurociencias*. 2009; 17(3):220–225.
320. Tomassini V, Paolillo A, Russo P, i in. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2006; 253(3):287–293.
321. Traboulsee A, Uitdehaag B, Kappos L, i in. Measures of treatment adherence as prognostic factors for long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16(10):S165–166.
322. Tremlett HL, Oger J. Elevated aminotransferases during treatment with interferon-beta for multiple sclerosis: actions and outcomes. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2004; 10(3):298–301.
323. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, i in. Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2009; 66(4):513–520.
324. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, i in. Post-marketing of disease modifying drugs in multiple sclerosis: an exploratory analysis of gender effect in interferon beta treatment. *Journal of the neurological sciences*. 2009; 286(1-2):109–113.
325. Turner B, Lin X, Calmon G, i in. Cerebral atrophy and disability in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis over four years. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2003; 9(1):21–27.
326. Uitdehaag B, Constantinescu C, Cornelisse P, i in. Associations between annualized relapse rate and long-term exposure to subcutaneous interferon beta-1a in the Prevention of Relapses and disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis (PRISMS) long-term follow-up study. *Journal of Neurology*. 2010; 257:P456.
327. Varoglu AO, Varoglu E, Bayraktar R, i in. The effect of interferon beta 1B on bone mineral density in multiple sclerosis patients. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2010; 23(1):25–29.
328. Vermersch P, Waucquier N, Michelin E, i in. Beta1a interferon (Avonex®)-mycophenolate-mofetil (Cellcept®) association in multiple sclerosis: Result of study in phase II. *Revue Neurologique*. 2005; 161(supl. 1):1S36–1S37.
329. Vicente Iturbe C, Ara Callizo JR, Huarte Lacunza R, i in. [Discontinuation and long-term adherence to beta interferon therapy in patients with multiple sclerosis]. *Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*. 2012; 36(2):77–83.
330. Werneck LC, Lorenzoni PJ, Radünz VA, i in. Influence of treatment in multiple sclerosis disability: an open, retrospective, non-randomized long-term analysis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2010; 68(4):511–521.
331. Yeh EA, Weinstock-Guttman B. Fingolimod: an oral disease-modifying therapy for relapsing multiple sclerosis. *Advances in therapy*. 2011; 28(4):270–278.
332. Zagmutt F, Carroll C. A network meta-analysis assessing the rate of adverse events and drop outs of alternative treatments for relapsing forms of multiple sclerosis. (P01.188). *Neurology*. 2013; 80(1):
333. Zivadinov R, Locatelli L, Cookfair D, i in. Interferon beta-1a slows progression of brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis predominantly by reducing gray matter atrophy. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007; 13(4):490–501.
334. Zivadinov R, Bergsland N, Dolezal O, i in. Subcortical but not cortical gray matter atrophy predicts disability progression over 5 years in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2012; 78(1):

## 14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Współczynniki chorobowości na stwardnienie rozsiane w Polsce [8].....	14
Tabela 2.	Zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce [8, 12].....	15
Tabela 3.	Umieralność na SM w Polsce w latach 1982–2008 [13].....	15
Tabela 4.	Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda z 2005 roku [5, 22].....	20
Tabela 5.	Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda z 2010 roku [21].....	20
Tabela 6.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w RRMS .....	23
Tabela 7.	Punktowy system kwalifikacji do leczenia interferonem beta.....	29
Tabela 8.	Preparaty interferonu beta dostępne w Polsce w ramach Programu Lekowego B.29.....	30
Tabela 9.	Rekomendacje finansowe dotyczące zasadności stosowania interferonu beta w leczeniu RRMS .....	31
Tabela 10.	Schemat planowanej analizy klinicznej.....	34
Tabela 11.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania .....	41
Tabela 12.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej .....	47
Tabela 13.	Charakterystyka badań dotyczących długoterminowej oceny skuteczności IFN $\beta$ .....	49
Tabela 14.	Charakterystyka badań włączonych do oceny długoterminowej skuteczności IFN $\beta$ .....	52
Tabela 15.	Długoterminowa skuteczność IFN $\beta$ – wynik w skali EDSS na podstawie ASSURANCE [58] .....	55
Tabela 16.	Długoterminowa skuteczność IFN $\beta$ – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli określony wynik w skali EDSS.....	55
Tabela 17.	Długoterminowa skuteczność IFN $\beta$ – odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby .....	56
Tabela 18.	Długoterminowa skuteczność IFN $\beta$ – przejście choroby w postać SPMS na podstawie Ebers 2009 [60–62].....	57
Tabela 19.	Działania niepożądane określonego rodzaju w trakcie leczenia IFN $\beta$ -1b na podstawie Ebers 2009 [60–62].....	58
Tabela 20.	Podsumowanie wyników dotyczących długoterminowej oceny klinicznej IFN $\beta$ .....	60
Tabela 21.	Średnia roczna liczba rzutów przypadająca na pacjenta – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	61
Tabela 22.	Średnia roczna liczba rzutów przypadających na pacjenta w kolejnych latach leczenia – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	62
Tabela 23.	Odsetek pacjentów wolnych od rzutów w okresie obserwacji – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	63
Tabela 24.	Mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	63
Tabela 25.	Średni wynik w skali EDSS – analiza dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	65
Tabela 26.	Wyniki badań porównujących poszczególne preparaty IFN $\beta$ (średnia zmiana wyniku w skali EDSS).....	65
Tabela 27.	Średnia zmiana wyniku w skali EDSS w kolejnych latach leczenia na podstawie badania Trojano 2005 [83].....	66
Tabela 28.	Odsetek pacjentów z progresją do SPMS – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	67
Tabela 29.	Odsetek pacjentów z progresją choroby - wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	68
Tabela 30.	Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby (IFN $\beta$ -1a s.c.).....	68
Tabela 31.	Utrata z badania ogółem – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	69
Tabela 32.	Utrata z badania z powodu progresji – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	69
Tabela 33.	Utrata z badania z powodu braku skuteczności – wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	70
Tabela 34.	Utrata z badania z powodu działań niepożądanych - wyniki dla poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	71
Tabela 35.	Działania niepożądane wchodzące w skład złożonego punktu końcowego ocenianego w badaniu NCT00235989 występujące u co najmniej 1 pacjenta.....	72

Tabela 36.	Działania niepożądane raportowane w badaniach .....	73
Tabela 37.	Podsumowanie wyników dotyczących długoterminowej oceny klinicznej poszczególnych preparatów IFN $\beta$ .....	75
Tabela 38.	Częstość występowania poszczególnych typów nowotworów złośliwych .....	81
Tabela 39.	Liczba pacjentów stosujących INF $\beta$ z nowotworem złośliwym [92] .....	83
Tabela 40.	Częstość występowania nowotworów w populacji pacjentów z SM .....	83
Tabela 41.	Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych .....	85
Tabela 42.	Definicje rzutu .....	110
Tabela 43.	Definicje progresji .....	110
Tabela 44.	Formularz do ekstrakcji wyników .....	111
Tabela 45.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych [57] .....	112
Tabela 46.	Wynik wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed) .....	115
Tabela 47.	Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library .....	117
Tabela 48.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE .....	118
Tabela 49.	Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych .....	119
Tabela 50.	Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data przeszukania: 14 listopada 2013 r.) .....	119
Tabela 51.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania ASSURANCE .....	120
Tabela 52.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Bencsik 2006 .....	121
Tabela 53.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Carmona 2008 .....	122
Tabela 54.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Ebers 2009 .....	123
Tabela 55.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Khan 2012 .....	124
Tabela 56.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Mezei 2012 .....	126
Tabela 57.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Milanese 2005 .....	127
Tabela 58.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania NCT00235989 .....	128
Tabela 59.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Paolillo 2002 .....	129
Tabela 60.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Patti 2006 .....	130
Tabela 61.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Patti 2013 .....	131
Tabela 62.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Portaccio 2008 .....	132
Tabela 63.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania PRISMS .....	134
Tabela 64.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Rio 2005 .....	135
Tabela 65.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Ruggieri 2003 .....	136
Tabela 66.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Shirani 2012 .....	137
Tabela 67.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Tilbery 2006 .....	139
Tabela 68.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Trojano 2005 .....	140
Tabela 69.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Trojano 2006 .....	141
Tabela 70.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Trojano 2007 .....	142
Tabela 71.	Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności badań jednoramiennych .....	144
Tabela 72.	Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności badań porównawczych .....	145
Tabela 73.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia .....	147



## 15. ANEKS

### 15.1. Definicje punktów końcowych

Tabela 42.  
Definicje rzutu

Badanie	Definicja rzutu
<b>Bencsik 2006</b>	Brak definicji
<b>Carmona 2008</b>	Brak definicji
<b>Ebers 2009</b>	Brak definicji
<b>Milanese 2005</b>	Brak definicji
<b>Paolillo 2002</b>	Pojawienie się lub nawrót $\geq 1$ objawu neurologicznego charakterystycznego dla MS, trwającego co najmniej 24 godziny, bez współtowarzyszącej gorączki, poprzedzony okresem stabilizacji trwającym 30 dni.
<b>Patti 2006</b>	Pojawienie się nowego objawu neurologicznego lub pogorszenie objawu już występującego, bez współwystępującej gorączki, trwającego co najmniej 48 godzin, powodującego obiektywne zmiany neurologiczne u pacjentów, u których choroba była stabilna przez co najmniej 4 tyg.
<b>Patti 2013</b>	Brak definicji
<b>PRISM-8</b>	Wystąpienie nowego objawu choroby lub pogorszenie objawu wcześniej występującego, któremu towarzyszą zaburzenia neurologiczne trwające co najmniej 24 godziny, bez współtowarzyszącej gorączki, a następnie stan chorego ulega poprawie trwającej co najmniej 30 dni. <sup>a</sup>
<b>Rio 2005</b>	Wystąpienie, nawrót lub pogorszenie objawów neurologicznych trwające co najmniej 24 godziny, a następnie ulegające stabilizacji lub częściowemu bądź całkowitemu wycofaniu.
<b>Trojano 2005</b>	Pojawienie się nowego objawu choroby bądź pogorszenie objawu już występującego, trwające co najmniej 24 godziny (bez współwystępującej gorączki), po którym następowała stabilizacja lub poprawa, ale nie wcześniej niż po 30 dniach.

a) Autorzy analizy założyli, że w badaniu PRISMS-8 zastosowano tę samą definicję co w badaniu PRISMS-4 przedstawiającym wyniki po krótszym 4-letnim okresie obserwacji.

Tabela 43.  
Definicje progresji

Badanie	Definicja progresji
<b>Bencsik 2006</b>	Zmiana EDSS potwierdzona 2-krotnie w odstępie 3 mies.
<b>Carmona 2008</b>	$\Delta$ EDSS $\geq 1$ pkt utrzymujące się przez $\geq 6$ mies.
<b>Paolillo 2002</b>	$\Delta$ EDSS $\geq 1$ pkt potwierdzony 2-krotnie w odstępie $\geq 6$ mies.
<b>Patti 2006</b>	$\Delta$ EDSS $\geq 1$ pkt potwierdzony 2-krotnie w odstępie $\geq 6$ mies.
<b>Patti 2013</b>	Brak definicji
<b>PRISM-8</b>	$\Delta$ EDSS $\geq 1$ pkt utrzymujący się przez przez $\geq 3$ mies.
<b>Rio 2005</b>	$\Delta$ EDSS $\geq 1$ pkt potwierdzony po 6 mies. i utrzymujący się do końca badania

## 15.2. Wzór formularza do ekstrakcji wyników z badań klinicznych

Tabela 44.  
Formularz do ekstrakcji wyników

Badanie (autor, rok)						
Populacja						
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia			
Grupa badana			Grupa kontrolna			
Liczebność						
Wiek pacjentów						
Płeć						
Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata)						
Średni (SD) czas trwania choroby w momencie włączenia do badania (lata)						
Średnia (SD) liczba rzutów w ciągu ostatniego roku						
Średni (SD) wynik w skali EDSS w momencie włączenia do badania						
Interwencja						
Grupa badana			Grupa kontrolna			
Schemat leczenia						
Okres interwencji						
Okres obserwacji						
Dodatkowe interwencje						
Metodyka						
TAK / NIE			Opis / Szczegóły			
Podano inf. o utracie z badania						
Porównywalność grup						
Wyniki						
Punkt końcowy ciągły:	N grupa badana	wartość końcowa	SD	N grupa kontrolna	wartość końcowa	SD
Ocena stopnia niepełnosprawności za pomocą skali EDSS						
Rzuty choroby						
Punkt końcowy dychotomiczny:	N	n		N	n	
Progresja choroby						
Przejęcie choroby w postać SPMS						
Działania niepożądane						
Jakość życia						

<b>Utrata z badania ogółem</b>
<b>Utrata pacjentów z badania z powodu progresji choroby</b>
<b>Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności</b>
<b>Utrata pacjentów z badania na skutek działań niepożądanych</b>
<b>Zgon</b>

### 15.3. Formularze oceny wiarygodności badań

#### 15.3.1. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali zaproponowanej przez NICE

**Tabela 45.**  
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych [57]

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wielośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>	

#### 15.3.2. Skala NOS dla badań kliniczno-kontrolnych

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Narażenie”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

##### Dobór próby

1. Czy definicja „przypadku” jest właściwa?
  - a. tak, z niezależną walidacją \*
  - b. tak, np. z odwołaniem do dokumentacji lub raportowane przez pacjenta
  - c. nie określono



2. Reprezentatywność przypadków
  - a. kolejni pacjenci lub inna seria przypadków, której reprezentatywność nie budzi wątpliwości \*
  - b. możliwość błędu systematycznego doboru próby lub brak odpowiednich informacji
3. Dobór grupy kontrolnej
  - a. z tej samej społeczności \*
  - b. pacjenci hospitalizowani
  - c. nie określono
4. Definicja grupy kontrolnej
  - a. brak określonej choroby (punktu końcowego) w wywiadzie \*
  - b. nie określono

### **Porównywalność**

5. Porównywalność pacjentów w grupie badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy
  - a. w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) \*
  - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.)\*

### **Narażenie**

6. Stwierdzenie narażenia
  - a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) \*
  - b. ustrukturyzowany wywiad z zatajeniem informacji o przynależności do grupy (badana/kontrolna) \*
  - c. wywiad z ujawnieniem informacji o przynależności do grupy (badana/kontrolna)
  - d. pisemne oświadczenie lub tylko wzmianka w dokumentacji medycznej
  - e. nie określono
7. Ta sama metoda stwierdzania stosowana w grupie badanej i kontrolnej
  - a. tak \*
  - b. nie
8. Brak odpowiedzi
  - a. taki sam odsetek w obu grupach \*
  - b. opisano osoby nieodpowiadające
  - c. różne odsetki w grupach, bez wyjaśnienia

### **15.3.3. Skala NOS dla badań kohortowych**

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

#### **Dobór próby**

1. Reprezentatywność kohorty narażonej

- a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wpisać) w danej społeczności \*
  - b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności \*
  - c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
  - d. nie określono metody doboru kohorty
2. Dobór kohorty bez narażenia
- a. z tej samej społeczności, co narażona kohorta \*
  - b. z innego środowiska (z innej populacji)
  - c. nie określono metody doboru kohorty bez narażenia
3. Stwierdzenie narażenia
- a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) \*
  - b. ustrukturyzowany wywiad \*
  - c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej
  - d. nie określono
4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania
- a. tak \*
  - b. nie

### **Porównywalność**

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy
- a. w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) \*
  - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.) \*

### **Punkt końcowy**

6. Ocena wystąpienia punktu końcowego
- a. niezależna ocena z zaślepieniem \*
  - b. odwołanie do dokumentacji \*
  - c. raportowane przez pacjenta
  - d. nie określono
7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
- a. tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) \*
  - b. nie
8. Poprawność obserwacji kohort
- a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów \*
  - b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów – > \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych \*

- c. < \_\_\_\_% ukończyło obserwację (Proszę wybrać odpowiedni odsetek.) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych
- d. nie określono.

## 15.4. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

Tabela 46.  
Wynik wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ADEM	830
#2	"Multiple Sclerosis"[Mesh]	41 986
#3	MS	212 297
#4	demyelinating disease*	13 158
#5	myeloptic neuropathy	3
#6	neuromyelitis optica	1 682
#7	devic* disease*	27 115
#8	optic neuritis	7 165
#9	Acute Disseminated	8 154
#10	Encephalomyelitis	21 124
#11	transverse myelitis	2 617
#12	SPMS	644
#13	RRMS	1 483
#14	multiple sclerosis	58 146
#15	disseminated sclerosis	58 351
#16	#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	311 732
#17	"interferon beta 1a "[Substance Name]	1 196
#18	"interferon beta-1b "[Substance Name]	840
#19	IFN-beta ser	1 032
#20	serine(17) interferon beta	40
#21	interferon beta, serine(17)-	40
#22	Ser(17) IFN-beta	19
#23	beta-IFN-1b	1 023
#24	interferon beta, Ser(17)-	21
#25	Betaferon	1 066
#26	interferon beta-1b, (2S-(2R*,5R*))-isomer	0
#27	Beta-Seron	1 022
#28	Betaseron	1 066
#29	interferon beta-1b (recombinant)	273
#30	interferon beta-1a	1 439

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#31	Rebif	1 498
#32	Avonex	1 509
#33	interferon-beta*	8 707
#34	"Interferon-beta"[Mesh]	6 840
#35	Interferon beta	25 434
#36	beta-Interferon	25 434
#37	Interferon, beta	25 434
#38	beta Interferon	25 434
#39	Interferon, Fibroblast	10 773
#40	Fibroblast Interferon	10 773
#41	beta-1 Interferon	8 682
#42	beta 1 Interferon	8 682
#43	Interferon, beta-1	8 668
#44	Interferon, beta 1	8 668
#45	Interferon-beta1	9 891
#46	Interferon beta1	9 891
#47	Fiblaferon	8 670
#48	#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	27 468
#49	#16 AND #48	4 093
<b>Data wyszukiwania: 24 października 2013 r.</b>		

Tabela 47.  
Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ADEM	26
#2	MS	16 690
#3	Multiple Sclerosis	3 471
#4	Demyelinating disease	239
#5	myelo optic neuropathy	33
#6	neuromyelitis optica	52
#7	optic neuritis	231
#8	Acute Disseminated	332
#9	Encephalomyelitis	113
#10	transverse myelitis	58
#11	SPMS	84
#12	RRMS	201
#13	disseminated sclerosis	71
#14	#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	17 693
#15	interferon beta	1 156
#16	interferon-beta	815
#17	beta-interferon	166
#18	Fibroblast Interferon	61
#19	Avonex	92
#20	Rebif	90
#21	Betaseron	49
#22	Beta-seron	2
#23	Betaferon	35
#24	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	1 229
#25	#14 AND #24	<b>725</b>
<b>Data wyszukiwania: 24 października 2013 r.</b>		

Tabela 48.  
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ADEM AND [embase]/lim	2 130
#2	'multiple sclerosis'/exp AND [embase]/lim	61 637
#3	'ms'/exp AND [embase]/lim	61 637
#4	demyelinating AND disease* AND [embase]/lim	90 186
#5	myelooptic AND 'neuropathy'/exp AND [embase]/lim	3 107
#6	neuromyelitis AND optica AND [embase]/lim	2 384
#7	'myelooptic neuropathy'/exp AND [embase]/lim	2 910
#8	optic AND 'neuritis'/exp AND [embase]/lim	3 561
#9	acute AND disseminated AND [embase]/lim	9 131
#10	'encephalomyelitis'/exp AND [embase]/lim	3 632
#11	transverse AND 'myelitis'/exp AND [embase]/lim	1 539
#12	spms AND [embase]/lim	1 013
#13	rrms AND [embase]/lim	2 666
#14	multiple AND 'sclerosis'/exp AND [embase]/lim	1 784
#15	disseminated AND 'sclerosis'/exp AND [embase]/lim	67
#16	#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	106 228
#17	'interferon beta 1a'/exp AND [embase]/lim	4 679
#18	'interferon'/exp AND 'beta 1a' AND [embase]/lim	771
#19	'interferon'/exp AND 'beta 1b' AND [embase]/lim	531
#20	'ifn beta' AND ser AND [embase]/lim	8
#21	'beta ifn 1a' AND [embase]/lim	3
#22	'beta ifn 1b' AND [embase]/lim	1
#23	'ser(17) ifn-beta'	0
#24	'serine(17) interferon beta'	0
#25	'betaferon'/exp AND [embase]/lim	3 621
#26	'beta seron' AND [embase]/lim	1
#27	'betaseron'/exp AND [embase]/lim	3 621
#28	'rebif'/exp AND [embase]/lim	4 679
#29	'avonex'/exp AND [embase]/lim	4 679
#30	'interferon-beta'/exp AND [embase]/lim	15 411
#31	interferon NEAR/3 beta AND [embase]/lim	21 365
#32	'beta interferon'/exp AND [embase]/lim	15 411
#33	'f broblast'/exp AND 'interferon'/exp AND [embase]/lim	5 074
#34	'beta 1' AND 'interferon'/exp AND [embase]/lim	557
#35	'interferon beta1'/exp AND [embase]/lim	509

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#36	'interferon'/exp AND beta1 AND [embase]/lim	4 891
#37	'fibaferon'/exp AND [embase]/lim	15 411
#38	'interferon beta 1b'/exp AND [embase]/lim	3 621
#39	#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	31 880
#40	#16 AND #39	8 523
<b>Data wyszukiwania: 30 października 2013 r.</b>		

Tabela 49.  
Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych

Towarzystwo Naukowe / Organizacja	Słowa kluczowe / Wynik wyszukiwania
American Academy of Neurology	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avonex: 1</li> <li>• Rebif: 1</li> <li>• Betaferon: 0</li> <li>• Betaseron: 0</li> <li>• Extavia: 0</li> <li>• Interferon beta: 5</li> </ul>
European Federation of Neurological Societies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avonex: 1</li> <li>• Rebif: 0</li> <li>• Betaferon: 0</li> <li>• Betaseron: 0</li> <li>• Extavia: 0</li> <li>• Interferon beta: 8</li> </ul>
Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avonex: 0</li> <li>• Rebif: 1 (0)</li> <li>• Betaferon: 0</li> <li>• Betaseron: 0</li> <li>• Extavia: 0</li> <li>• Interferon beta: 3</li> </ul>
Polskie Towarzystwo Neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszukanie ręczne: 0</li> </ul>
<b>Data przeszukania: 14 listopada 2013 r.</b>	

Tabela 50.  
Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data przeszukania: 14 listopada 2013 r.)

Producent	Lek	Strona internetowa	Wynik
Biogen Idec	Avonex	Brak rejestru badań opublikowanego na stronie internetowej <sup>a</sup>	0
Merck	Rebif	Brak rejestru badań opublikowanego na stronie internetowej <sup>a</sup>	0
Bayer	Betaferon /Betaseron	<a href="http://healthcare.bayer.com/scripts/pages/en/research_development/clinical_trials/trial_finder/index.php">http://healthcare.bayer.com/scripts/pages/en/research_development/clinical_trials/trial_finder/index.php</a>	8
Novartis	Extavia	<a href="http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp">http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/main.jsp</a>	0

a) Strona producenta leku odsyła do rejestru clinicaltrials.gov.

## 15.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy

**Tabela 51.**  
Charakterystyka i ocena wiarygodności badania ASSURANCE

ASSURANCE [58]	
<p>Celem badania było określenie wpływu długotrwałej terapii IFN<math>\beta</math>-1a i.m. na stan kliniczny oraz jakość życia pacjentów w dłuższym okresie czasu. Porównywano grupę pacjentów, którzy w momencie włączenia do badania (tj. 15 lat po randomizacji do badania MSCRG) byli leczeni IFN<math>\beta</math>-1a i.m. – grupa IFN<math>\beta</math>(+) z grupą pacjentów, która w tym czasie nie otrzymywała leczenia IFN<math>\beta</math>-1a i.m. – grupa IFN<math>\beta</math>(-).</p>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, którzy ukończyli 2-letnie badanie RCT porównujące IFN<math>\beta</math>-1a i.m. z placebo (MSCRG)</li> <li>bez względu na aktualnie stosowane leczenie</li> <li>niezależnie od pierwotnej randomizacji w badaniu MSCRG</li> </ul>	brak danych
Oceniane punkty końcowe	
<p><b>I-rzędowy PK:</b> Średni wynik EDSS, zmiana wyniku w skali EDSS, odsetek pacjentów z wynikiem EDSS <math>\geq 4</math>, <math>\geq 6</math> oraz <math>\geq 7</math>, odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby;</p> <p><b>Pozostałe PK:</b> zgon, jakość życia (w skali SF-36, VAS), odsetek pacjentów niezależnych od pomocy osób trzecich, progresja choroby na podstawie zwiększenia wyniku EDSS o <math>&lt;1</math>, <math>&lt;2</math> i <math>&lt;3</math> pkt.</p>	
Charakterystyka populacji	Interwencja
<p><u>Liczebność grup:</u> IFN<math>\beta</math>(+): 56 IFN<math>\beta</math>(-): 66</p> <p><u>Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):</u> IFN<math>\beta</math>(+): 36,4 (6,8) IFN<math>\beta</math>(-): 35,3 (7,1)</p> <p><u>Płeć (K/M):</u> IFN<math>\beta</math>(+): 45/11 IFN<math>\beta</math>(-): 50/16</p> <p><u>Średni (SD) czas trwania choroby w momencie włączenia do badania (lata):</u> IFN<math>\beta</math>(+): 6,6 (5,9) IFN<math>\beta</math>(-): 5,7 (4,6)</p> <p><u>Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatnich 2 lat:</u> Brak danych</p> <p><u>Średni (SD) wynik w skali EDSS w momencie włączenia do badania:</u> IFN<math>\beta</math>(+): 2,1 (0,77) IFN<math>\beta</math>(-): 2,4 (0,85)</p>	<p><u>Średni czas leczenia IFN<math>\beta</math>-1a i.m. w ostatnich 15 latach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IFN<math>\beta</math>(+): 12,1 roku</li> <li>IFN<math>\beta</math>(-): 6,4 roku</li> </ul> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IFN<math>\beta</math>-1a i.m. (Avonex) 30 <math>\mu</math>g 1x/tydz.</li> </ul> <p><u>Leczenie dodatkowe (IFN<math>\beta</math>+ vs IFN<math>\beta</math>-):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IFN<math>\beta</math>-1b (16%; 33%)</li> <li>Metylprenizolon (7% vs 32%),</li> <li>Octan glatirameru (5% vs 32%),</li> <li>IFN<math>\beta</math>-1a s.c. (4% vs 17%)</li> <li>Mitoxantron (2% vs A-),</li> <li>Metotrexat (4% vs 14%),</li> <li>Cyklofosfamid <math>&lt;10\%</math> w każdej z grup),</li> <li>Azatiopryd (<math>&lt;10\%</math> w każdej z grup).</li> </ul>
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	III B
Ocena wiarygodności	9/9 pkt (NOS)
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do żyjących pacjentów, którzy zostali włączeni do badania.
Utrata z badania (%)	14/136 (10%): zgon
Lokalizacja badania	USA (wieloośrodkowe)
Sponsor badania	Biogen Idec



**ASSURANCE [58]****Komentarz**

Spośród 172 pacjentów, którzy w brali udział w badaniu MSCRG przez 2 lata, do badania ASSURANCE włączono 122, pozostali pacjenci zmarli (14 pacjentów) lub nie udało się ich zlokalizować i/lub skontaktować się z nimi. Porównywane grupy różniły się istotnie statystycznie pod względem wyjściowego wyniku w skali EDSS, który był niższy w grupie leczonej dłużej. Pod względem pozostałych cech (wiek, płeć, czas trwania choroby) obie grupy nie różniły się.

**Tabela 52.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Bencsik 2006**

**Bencsik 2006 [68]**

Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, którego celem była ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IFNβ-1b w 6-letnim okresie obserwacji.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18–50 lat</li> <li>RRMS lub RPMS</li> <li>MS potwierdzona klinicznie oraz wynikami badań laboratoryjnych</li> <li>MS potwierdzona wg kryteriów Posera</li> <li>EDSS 0–5,5 pkt</li> <li>≥2 rzuty choroby w okresie 2 lat przed włączeniem do badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych</li> </ul>

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** średnia roczna liczba rzutów, zmiana rocznej liczby rzutów;

**Pozostałe PK:** średni wynik EDSS, zmiana wyniku w skali EDSS, odsetek pacjentów z progresją do SPMS, wskaźnik progresji (wynik EDSS/czas trwania choroby), utrata z badania, zgony.

Populacja	Interwencja
<u>Liczebność grup:</u> 36	
<u>Średni (SD) wiek (lata):</u> 36,0 (8,0)	
<u>Średni (SD) czas trwania choroby (lata):</u> 5,0 (4,0)	<u>Okres interwencji:</u> 6 lat
<u>Płeć (K/M):</u> Brak danych	<u>Schemat leczenia:</u> IFNβ-1b (Betaferon)
<u>Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatniego roku:</u> Brak danych	<u>Leczenie dodatkowe:</u> Brak danych
<u>Średni (SD) wynik w skali EDSS:</u> 2,0 (1,2)	

**Metodyka**

<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV A
<b>Ocena wiarygodności</b>	5/8 pkt (Sutcliffe)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	ND
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do pacjentów, którzy stosowali leczenie nieprzerwanie przez 6 lat.
<b>Utrata z badania (%)</b>	8/36 (22,2%): przerwanie terapii z powodu ciąży (5,6%), zgon (2,8%), AE (2,8%), progresja do SPMS (5,6%), brak <i>compliance</i> (5,6%).

Bencsik 2006 [68]	
Lokalizacja badania	Węgry
Sponsor badania	bd
Komentarz	
Do badania włączono 34 pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego i 2 pacjentów z postępująco-nawracającą postacią choroby	

**Tabela 53.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Carmona 2008**

Carmona 2008 [59]		
Badanie prospektywne z historyczną grupą kontrolną, którego celem było określenie czynników prognostycznych pozytywnej odpowiedzi na leczenie interferonem-beta 1b w populacji pacjentów z MS oraz określenie wpływu tego preparatu na progresję choroby. W badaniu porównywano grupę pacjentów leczonych IFNβ-1b – IFNB(+) z historyczną grupą kontrolną obejmującą chorych na MS, nieleczonych interferonami IFNB(-).		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona diagnoza RRMS</li> <li>≥2 rzuty choroby w okresie ostatnich 2 lat</li> <li>historyczna grupa kontrolna wybrana spośród pacjentów z tego samego ośrodka oraz na podstawie tych samych kryteriów co chorzy włączeni do grupy leczonej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych</li> </ul>	
Oceniane punkty końcowe		
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu, średnia roczna liczba rzutów, czas do progresji, odsetek pacjentów zaprzestających leczenia, odpowiedź na leczenie, odsetek pacjentów wolnych od progresji, progresja do SPMS.		
Populacja	Interwencja	
<p><u>Liczebność grup:</u>  IFNβ(+): 115  IFNβ(-): 44</p> <p><u>Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):</u>  IFNβ(+): 27,8  IFNβ(-): 33,6</p> <p><u>Płeć (K/M):</u>  IFNβ(+): 79/36  IFNβ(-): 32/12</p> <p><u>Średnia liczba rzutów w ostatnich 2 latach:</u>  IFNβ(+): 3,2  IFNβ(-): 3,4</p> <p><u>Średni (SD) wynik w skali EDSS:</u>  IFNβ(+): 2,5  IFNβ(-): 2,7</p>		<p><u>Schemat leczenia:</u>  IFNβ-1b (Betaferon) 250 µg 3x/tydz. (s.c.)</p> <p><u>Okres obserwacji (lata):</u>  IFNβ(+): 4,6 (0,5–7,1)<sup>a</sup>  IFNβ(-): 1,8</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u>  Brak danych</p>
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIIC	
Ocena wiarygodności	6/9 (NOS)	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów	
Utrata z badania (%)	Niejasna. IFNβ(+): 7/115 (6%); utrata z okresu follow-up	

Carmona 2008 [59]	
Lokalizacja badania	Hiszpania (1 ośrodek)
Sponsor badania	bd
Komentarz	
Grupy porównywalne pod względem płci, średniej liczby rzutów w trakcie dwóch ostatnich lat oraz nasilenia niepełnosprawności mierzonej za pomocą skali EDSS. Pacjenci z historycznej grupy kontrolnej byli natomiast istotnie statystycznie starsi w momencie diagnozy, jak również ich średni okres obserwacji był istotnie statystycznie krótszy niż pacjentów leczonych IFNβ-1b (1,8 vs 4,6 roku).	

a) średnia (zakres).

**Tabela 54.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Ebers 2009**

Ebers 2009 [60–63]									
Wieloośrodkowe, retrospektywne obserwacyjne badanie przekrojowe, którego celem była ocena stanu klinicznego pacjentów po 16 latach od randomizacji. Wyniki przedstawiono w podgrupach wyodrębnionych w zależności od czasu stosowania IFNβ-1b w 16-letnim okresie obserwacji: <10% (B10), od 10 do 79% (B79) oraz 80% lub więcej (B80).									
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia								
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, którzy brali udział w 5-letnim badaniu randomizowanym porównującym IFNβ-1b z placebo (Paty 1993);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych</li> </ul>								
Oceniane punkty końcowe									
Średnia roczna liczba rzutów, odsetek pacjentów z wynikiem EDSS = 6, czas od momentu pojawienia się pierwszych objawów choroby do momentu uzyskania wyniku EDSS = 6, odsetek pacjentów z progresją do SPMS, złożony punkt końcowy (wynik EDSS ≥ 6 lub przejście choroby w postać SPMS), czas od momentu pojawienia się pierwszych objawów choroby do momentu progresji choroby do postaci SPMS, działania niepożądane, zgony, parametry laboratoryjne, przeciwciała NAb, MRI.									
Populacja	Interwencja								
<p><u>Liczebność grup:</u> B10: 70 B79: 162 B80: 28</p> <p><u>Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):</u> B10: 27,3 (7,2) B79: 27,5 (6,8) B80: 26,2 (6,5)</p> <p><u>Płeć (K/M):</u> B10: 50/20 B79: 111/51 B80: 18/10</p> <p><u>Średnia (SD) liczba rzutów w trakcie 2 ostatnich lat:</u> B10: 1,59 (0,61) B79: 1,69 (0,82) B80: 1,80 (0,82)</p> <p><u>Średni (SD) wynik w skali EDSS:</u> B10: 2,95 (1,28) B79: 2,85 (1,38) B80: 2,96 (1,09)</p>									
<p><u>Okres leczenia IFNβ-1b (lata):</u> B10: &lt;1,6. B79: 1,6 - 12,8 B80: ≥12,8</p> <p><u>Schemat leczenia, dawka:</u> IFNβ-1b (Betaferon) 50 lub 250 µg 3x/tydz. (s.c.)</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u></p> <table> <tr> <td>1 rodzaj leczenia dodatkowego:</td> <td>59,2% pacjentów</td> </tr> <tr> <td>2 rodzaje leczenia dodatkowego:</td> <td>25,4% pacjentów</td> </tr> <tr> <td>3 rodzaje leczenia dodatkowego:</td> <td>10,4% pacjentów</td> </tr> <tr> <td>4 rodzaje leczenia dodatkowego:</td> <td>3,8% pacjentów</td> </tr> </table>		1 rodzaj leczenia dodatkowego:	59,2% pacjentów	2 rodzaje leczenia dodatkowego:	25,4% pacjentów	3 rodzaje leczenia dodatkowego:	10,4% pacjentów	4 rodzaje leczenia dodatkowego:	3,8% pacjentów
1 rodzaj leczenia dodatkowego:	59,2% pacjentów								
2 rodzaje leczenia dodatkowego:	25,4% pacjentów								
3 rodzaje leczenia dodatkowego:	10,4% pacjentów								
4 rodzaje leczenia dodatkowego:	3,8% pacjentów								
Metodyka									
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV C								
Ocena wiarygodności	5/8 pkt (Sutcliffe)								
Testowana hipoteza	ND								

Ebers 2009 [60–63]	
<b>wyjściowa</b>	
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy wyrazili zgodę na ocenę po 16 latach od udziału w pierwotnym badaniu RCT.
<b>Utrata z badania (%)</b>	ND
<b>Lokalizacja badania</b>	USA, Kanada (wieloośrodkowe)
<b>Sponsor badania</b>	Bayer Schering Pharma AG
Komentarz	
<p>Grupy B10, B79, B80 były porównywalne pod względem wieku, płci, średniego wyniku w EDSS, średniej rocznej liczby rzutów, czasu trwania choroby.</p> <p>W oryginalnym badaniu randomizowanym wzięło udział 372 pacjentów, spośród których 85 pacjentów w grupie IFNβ-1b 50μg, 96 osób w grupie IFNβ-1b 250μg oraz 79 pacjentów w grupie PLC. Spośród 372 pacjentów z badania RCT w przedłużonym 16-letnim okresie obserwacji udział wzięło 260 (44 pacjentów nie zidentyfikowano, 68 odmówiło udziału w badaniu).</p>	

**Tabela 55.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Khan 2012**

Khan 2012 [69]	
Retrospektywne badanie, którego celem była ocena długoterminowej skuteczności leków modyfikujących przebieg choroby w odniesieniu do utraty tkanki mózgowej u pacjentów z RRMS. W badaniu porównywano pacjentów stosujących GA, IFNβ w dawce wysokiej (HD-IFNβ) lub niskiej (LD-IFNβ) oraz pacjentów nieleczonych.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinicznie potwierdzona RRMS</li> <li>• czas trwania choroby ≤5 lat w momencie rozpoczęcia terapii DMT</li> <li>• wynik EDSS ≤3,0 w momencie rozpoczęcia terapii DMT</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia DMT (<i>treatment naive</i>)</li> <li>• badanie MRI w momencie rozpoczęcia terapii DMT i po 5 latach, wykonane tym samym urządzeniem i zgodnie z tym samym protokołem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z SPMS lub PPMS</li> <li>• brak ciągłego stosowania tego samego DMT w okresie 5 lat</li> <li>• niestosowanie się do zaleceń odnośnie do leczenia (brak <i>compliance</i>)</li> </ul>
Oceniane punkty końcowe	
PCBV (procentowa zmiana w objętości tkanki mózgowej), zmiana EDSS.	

Khan 2012 [69]	
Populacja <sup>a</sup>	Interwencja
<p><u>Liczebność grup:</u>            HD-IFNβ: 101            LD-IFNβ: 53            IFNβ(-): 34</p> <p><u>Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):</u>            Brak danych</p> <p><u>Płeć (K/M):</u>            HD-IFNβ: 64/37            LD-IFNβ: 37/16            IFNβ(-): 22/12</p> <p><u>Średni (SD) czas trwania choroby w momencie włączenia do badania (lata):</u>            HD-IFNβ: 3,37 (1,2)            LD-IFNβ: 3,32 (1,4)            IFNβ(-): 6,29 (2,6)</p> <p><u>Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatniego roku:</u>            HD-IFNβ: 0,79 (0,53)            LD-IFNβ: 0,91 (0,50)            IFNβ(-): 0,84 (0,64)</p> <p><u>Średni (SD) wynik w skali EDSS w momencie włączenia do badania:</u>            HD-IFNβ: 1,64 (0,93)            LD-IFNβ: 1,74 (1,05)            IFNβ(-): 2,97 (0,97)</p>	<p><u>Okres interwencji:</u>            5 lat</p> <p><u>Schemat leczenia:</u>            LD-IFNβ: IFNβ-1a i.m. (Avonex) 30 µg 1x/tydz.            HD-IFNβ: Betaseron 250 µg co drugi dzień (s.c.), 93% pacjentów; IFNβ-1a s.c. (Rebif) 44 µg 3x/tydz. (s.c.) 7% pacjentów</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u>            Kortykosteroidy (metyloprednizolon lub prednizon)</p>

Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	III D
Ocena wiarygodności	7/9 pkt (NOS)
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	USA (1 ośrodek)
Sponsor badania	Wayne State University Neuroscience Program

Komentarz
<p>W grupie HD-IFNβ 7 pacjentów stosowało IFNβ-1a s.c., natomiast pozostali Betaseron. W grupie LD-IFNβ wszyscy pacjenci stosowali IFNβ-1a i.m.. Wszyscy pacjenci z grupy nieleczonej w trakcie badania rozpoczęli terapię DMT, okres w którym pacjenci ci nie byli leczeni był nie dłuższy niż 2 lata (8–24 miesięcy). Pacjenci nieleczeni różnili się istotnie statystycznie od chorych stosujących IFN pod względem wieku (byli starsi), czasu trwania choroby (dłuższy) oraz większych uszkodzeń tkanki mózgowej. Badanie nie zostało zaprojektowane w celu oceny klinicznych punktów końcowych.</p>

a) W badaniu uwzględniono również grupę 121 pacjentów stosujących GA, jednak ze względu, iż lek ten nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy, pacjentów tych nie uwzględniono w charakterystyce wyjściowej.

**Tabela 56.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Mezei 2012**

Mezei 2012 [70]	
<p>Prospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena długoterminowej skuteczności leków immunomodulujących oraz identyfikacja czynników predykcyjnych słabej odpowiedzi na leczenie w 9-letnim okresie obserwacji w grupie pacjentów stosujących IFN<math>\beta</math>-1a i.m., IFN<math>\beta</math>-1b, IFN<math>\beta</math>-1a s.c. oraz Copaxone.</p>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzutowo-remisyjny przebieg MS</li> <li>• klinicznie lub klinicznie i laboratoryjnie potwierdzona RRMS wg kryteriów Posera</li> <li>• wynik EDSS 0–5,5</li> <li>• wiek 18–50 lat</li> <li>• co najmniej 2 rzuty w ciągu ostatnich 2 lat zgodnie z wytycznymi AAN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak danych</li> </ul>
Oceniane punkty końcowe	
Średnia roczna liczba rzutów, średni wynik w skali EDSS, zmiana wyniku EDSS, działania niepożądane.	
Populacja <sup>a</sup>	Interwencja
<p><u>Liczebność grup:</u>            A: 27            B: 21            R: 7</p> <p><u>Średni (SD) wiek w chwili rozpoczęcia terapii (lata):</u>            A: 32,2 (7,1)            B: 36,0 (8)            R: 41,6 (9,8)</p> <p><u>Płeć (K/M):</u>            A: 15/12            B: 14/7            R: 4/3</p> <p><u>Średni (SD) czas trwania choroby w momencie włączenia do badania (lata):</u>            Brak danych</p> <p><u>Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatnich 2 lat:</u>            A: 2,5 (1,1)            B: 3,0 (1,1)            R: 2,1 (0,9)</p> <p><u>Średni (SD) wynik w skali EDSS w momencie włączenia do badania:</u>            A: 2,1 (1,0)            B: 3,4 (1,3)            R: 2,6 (1,1)</p>	
<p><u>Średni czas leczenia:</u>            54 (33) mies. [zakres 3–112 mies.]<sup>p</sup></p> <p><u>Schemat leczenia:</u>  <b>A:</b> IFN<math>\beta</math>-1a i.m. (Avonex) 30 <math>\mu</math>g 1x/tydz.  <b>B:</b> IFN<math>\beta</math>-1b (Betaferon) 8 MIU co drugi dzień  <b>R:</b> IFN<math>\beta</math>-1a s.c. (Rebif) 44 <math>\mu</math>g 3x/tydz.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u>            Pacjenci nie otrzymywali leczenia dodatkowego lekami modyfikującymi przebieg choroby</p>	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	III B
Ocena wiarygodności	6/9 pkt (NOS)
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do pacjentów, którzy stosowali leczenie przez odpowiednio 2, 4 i >6 lat
Utrata z badania (%)	Niejasna Po 6 latach leczenia dane dostępne były dla: 6, 16 i 0 pacjentów odpowiednio w grupie A, B i R <sup>b</sup> .
Lokalizacja badania	Węgry
Sponsor badania	Częściowo finansowane przez grant TAMOP-4.2.1.B-09/1/KMR

**Mezei 2012 [70]****Komentarz**

Porównywane grupy różniły się istotnie statystycznie pod względem wieku, wyjściowego wyniku w skali EDSS oraz czasu od wystąpienia objawów choroby do diagnozy. Pacjenci w grupie IFN beta 1a byli młodszy, mieli niższy wynik EDSS oraz krótszy czas od objawów do zdiagnozowania MS w porównaniu z pozostałymi grupami.

- a) W badaniu uwzględniono jeszcze 26 pacjentów stosujących GA, jednak ze względu, iż lek ten nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy, pacjentów tych nie uwzględniono w charakterystyce wyjściowej;  
b) W grupie stosującej IFNβ-1a s.c. maksymalny czas terapii trwał 5 lat.

**Tabela 57.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Milanese 2005**

**Milanese 2005 [71]**

Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne, obejmujące 245 pacjentów leczonych IFNβ-1a i.m. (A), IFNβ-1b (B) lub IFNβ-1a s.c. w jednej z dwóch dawek 22 µg (R22) oraz 44 µg (R44). Celem badania było porównanie skuteczności dostępnych preparatów IFNβ w dłuższym horyzoncie czasowym.

**Kryteria włączenia**

- potwierdzona diagnoza RRMS

**Kryteria wykluczenia**

- brak danych

**Oceniane punkty końcowe**

Zmiana średniej rocznej liczby rzutów, średnia roczna liczba rzutów w kolejnych latach leczenia, średnia zmiana wyniku w skali EDSS, odsetek pacjentów z progresją do SPMS, utrata pacjentów z badania.

**Populacja<sup>a</sup>****Interwencja**Liczebność grup:

A: 115  
B: 67  
R22: 45  
R44: 18

Okres interwencji:

5 lat

Średnia (SD) wieku w momencie diagnozy (lata):

Brak danych

Schemat leczenia:

Brak danych, badanie stanowiło porejestacyjną próbę kliniczną, można więc założyć, że oceniane leki stosowane były w dawkach zarejestrowanych:

A: IFNβ-1a i.m. (Avonex)

B: IFNβ-1b (Betaferon)

R22: IFNβ-1a s.c. (Rebif) w dawce 22 µg

R44: IFNβ-1a s.c. (Rebif) w dawce 44 µg

Średnia (SD) czasu trwania choroby (lata):

Brak danych

Płeć (K/M):

Brak danych

Leczenie dodatkowe:

Brak danych

Średnia (SD) liczba rzutów w trakcie ostatniego roku:

Brak danych

Średnia (SD) ocena stanu klinicznego w skali EDSS:

Brak danych

**Metodyka**

**Typ i podtyp badania wg AOTM**

III B

**Ocena wiarygodności**

6/9 pkt (NOS)

**Testowana hipoteza wyjściowa**

bd

**Metoda analizy wyników**

W odniesieniu do wszystkich pacjentów

Milanese 2005 [71]	
Utrata z badania (%)	<p>Grupa A: 31/115 (27%): brak skuteczności w redukcji rzutów (12,9%), progresja choroby (5,1%), AE (2,6%), brak zgody lub utrata z okresu <i>follow-up</i> (2,4%), ciąża (3,5%);</p> <p>Grupa B: 25/65 (38%): brak skuteczności w redukcji rzutów(6,2%), AE (15,4%), brak zgody lub utrata z okresu <i>follow-up</i> (10,8%), ciąża (1,5%);</p> <p>Grupa R22: 19/45 (42%): brak skuteczności w redukcji rzutów(11%), progresja choroby (2,2%), AE (8,9%), brak zgody lub utrata z okresu <i>follow-up</i> (2,2%), ciąża (6,8%);</p> <p>Grupa R44: 4/18 (22%): progresja choroby (5,6%), brak zgody lub utrata z okresu <i>follow-up</i> (5,6%), ciąża (5,6%).</p>
Lokalizacja badania	Włochy (wieloośrodkowe)
Sponsor badania	bd
Komentarz	
Porównywane grupy nie różniły się między sobą w sposób istotny pod względem czasu trwania choroby, średniej rocznej liczby rzutów w trakcie dwóch ostatnich lat oraz nasilenia niepełnosprawności mierzonej za pomocą skali EDSS.	

a) W badaniu dodatkowo 59 pacjentów otrzymywało Copaxone (octan glatirameru), jednak ze względu, iż lek ten nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy, pacjentów tych nie uwzględniono w charakterystyce wyjściowej.

**Tabela 58.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania NCT00235989**

NCT00235989 [72]	
Prospektywne badanie będące przedłużeniem randomizowanego badania 307000A, którego celem była ocena bezpieczeństwa i tolerancji dwóch dawek Betaseronu (250 i 500 µg) u pacjentów z RRMS.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>ukończenie badania 307000A</li> <li>wiek 18–55 lat</li> <li>ujemny wynik testu ciążowego</li> <li>zgoda na stosowanie antykoncepcji (w przypadku kobiet)</li> <li>pisemna świadoma zgoda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciąża lub laktacja</li> <li>uzależnienie od alkoholu lub leków w wywiadzie</li> <li>niezdolność do wykonywania zastrzyków podskórnych przez pacjenta lub opiekuna</li> <li>stan pacjenta uniemożliwiający: podjęcie świadomej zgody, zrozumienie informacji przekazywanych przez pacjenta, przestrzeganie protokołu lub ukończenie badania</li> <li>istotne zmiany stanu zdrowia pacjenta w trakcie badania 307000A, które mogłyby prowadzić do jego wykluczenia w fazie przedłużonej</li> </ul>
Oceniane punkty końcowe	
<p><b>I-rzędowy PK:</b> Liczba pacjentów u których wystąpiły objawy grypopodobne, gorączka, bóle mięśni, reakcje w miejscu wkłucia, astenia, ból głowy, zaburzenia funkcjonowania wątroby i szpiku kostnego;</p> <p><b>Pozostałe PK:</b> AE ogółem, SAE, szczegółowe AE, MRI, miano przeciwciał NAb przeciw IFNβ, ekspresja genów.</p>	
Populacja <sup>a</sup>	Interwencja



**NCT00235989 [72]**Liczebność grup:

16

Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):

Brak danych

Płeć (K/M):

14/2

Okres interwencji:

66 mies. (wyniki przedstawiono po 234 tygodniach)

Średni (SD) czas trwania choroby w momencie włączenia do badania (lata):

Brak danych

Schemat leczenia:

Betaseron: 250 µg co drugi dzień (s.c.)

Średnia (SD) liczba rzutów w okresie 2 lat:

Brak danych

Leczenie dodatkowe:

Brak danych

Średni (SD) wynik w skali EDSS w momencie włączenia do badania:

Brak danych

**Metodyka**

<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	III B
<b>Ocena wiarygodności</b>	6/9 pkt (NOS)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	ND
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę IFNβ
<b>Utrata z badania (%)</b>	8/16 (50%): AE (18,8%), utrata z okresu <i>follow-up</i> (12,5%), decyzja pacjenta (6,3%), inne (12,5%)
<b>Lokalizacja badania</b>	USA (wieloośrodkowe)
<b>Sponsor badania</b>	Bayer

**Komentarz**Wyniki badania opublikowane na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), brak pełnego tekstu publikacji.

a) W badaniu oceniano również pacjentów, którzy w badaniu RCT stosowali dawkę 500 µg, a w fazie przedłużonej 250 lub 500 µg oraz pacjentów stosujących początkowo Betaseron w dawce 250 µg, a następnie 500 µg. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w charakterystyce wyjściowej uwzględniono jedynie pacjentów stosujących przez cały okres badania Betaseron w dawce 250 µg.

**Tabela 59.****Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Paolillo 2002****Paolillo 2002 [74]**

Jednoramienne, prospektywne badanie obserwacyjne, w którym stosowano IFNβ-1a s.c. (11 lub 33 µg) przez 2 lata, a następnie 76% chorych przez kolejne 4 lata przyjmowało IFNβ-1b s.c., pozostali kontynuowali leczenie IFNβ-1a s.c. w dawce 33 µg.

<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przedłużenie krótkoterminowego badania nRCT (Pozilli 1996)</li> <li>• potwierdzona RRMS</li> <li>• czas trwania choroby &lt;10 lat</li> <li>• EDSS 1–5 pkt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak danych</li> </ul>
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
Średnia roczna liczba rzutów, zmiana średniej rocznej liczby rzutów, odsetek pacjentów wolnych od rzutów, średni wyn k w skali EDSS, progresja choroby do SPMS, odsetek pacjentów z progresją choroby, utrata pacjentów z badania, działania niepożądane, wynik badania MRI.	
<b>Populacja</b>	<b>Interwencja</b>

**Paolillo 2002 [74]**Liczebność grup:

R: 68

Średni (SD) wiek (lata):

R: 30,5 (7,3)

Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):

Brak danych

Średni (SD) czas trwania choroby (lata):

R: 5,0 (2,9)

Płeć (K/M):

R: 47/21

Średnia (SD) liczba rzutów w trakcie ostatniego roku:

R: 1,6 (1,2)

Średni (SD) wynik w skali EDSS:

R: 2,2 (0,9)

Okres interwencji:

6 lat

Schemat leczenia:przez pierwsze 2 lata: IFN $\beta$ -1a s.c. (Rebif) 11 lub 33  $\mu$ g 3x/tydz.;następnie: IFN $\beta$ -1b (Betaferon) 8 MIU, 3x/tydz. (76% pacjentów)IFN $\beta$ -1a s.c. (Rebif) 33  $\mu$ g 3x/tyg. (24% pacjentów)Leczenie dodatkowe:

metylprednizolon w przypadku wystąpienia rzutów

Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV A
Ocena wiarygodności	4/8 pkt (Sutcliffe)
Testowana hipoteza wyjściowa	ND
Metoda analizy wyników	Niejasna
Utrata z badania (%)	11/68 (16%): zgon (1,5%), rak piersi (1,5%), ciężkie zaburzenia poznawcze (1,5%), brak skuteczności (5,9%), brak chęci przyjmowania iniekcji (2,9%), planowana ciąża (2,9%)
Lokalizacja badania	Włochy (1 ośrodek)
Sponsor badania	Ares Serono Pharma Italia
Komentarz	
W momencie rozpoczęcia badania część pacjentów stosowała niestandardową dawkę 11 $\mu$ g 3 razy w tygodniu.	

**Tabela 60.****Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Patti 2006****Patti 2006 [75]**

Badanie obserwacyjne, z konsekwentnym włączaniem do grup, którego celem było porównanie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa IFN $\beta$ -1a i.m. (A) z IFN $\beta$ -1b (B). Pacjenci nie stosowali wcześniej żadnej terapii immunosupresyjnej. Badanie składało się z części retrospektywnej (3 lata) oraz prospektywnej (3 lata).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona RRMS wg kryteriów Posera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych</li> </ul>
Oceniane punkty końcowe	
Średnia roczna liczba rzutów, zmiana średniej rocznej liczby rzutów, odsetek pacjentów wolnych od rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, średni wynik w skali EDSS, odsetek pacjentów z progresją do SPMS, odsetek pacjentów z progresją choroby, utrata pacjentów z badania, działania niepożądane, wyniki badania MRI.	
Populacja	Interwencja

**Patti 2006 [75]**Liczebność grup:

A: 62

B: 64

Średni (SD) wiek (lata):

A: 36,81 (7,26)

B: 36,62 (7,69)

Średni (SD) czas trwania choroby (lata):

A: 5,81 (5,97)

B: 5,85 (6,31)

Okres interwencji:

6 lat

Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):

A: 29,50 (7,28)

B: 30,00 (8,18)

Schemat leczenia:

IFNβ-1a i.m. (Avonex): 30 µg 1x/tydz.

IFNβ-1b (Betaferon) 250 µg 3x/tydz. (s.c.)

Płeć (K/M):

A: 36/26

B: 38/26

Leczenie dodatkowe:

Brak danych

Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatniego roku:

A: 1,31

B: 1,31

Średnia (SD) ocena stanu klinicznego w skali EDSS:

A: 2,21 (0,87)

B: 2,37 (1,00)

**Metodyka**

<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	III B <sup>a</sup>
<b>Ocena wiarygodności</b>	8/9 pkt (NOS)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	ND
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli okres obserwacji (w grupie A i B odpowiednio 62 i 64 pacjentów w 1. roku, 56 i 58 w latach 2., 3. i 4. oraz 53 i 54 w latach 5. i 6.)
<b>Utrata z badania (%)</b>	Grupa A: 9/62 (14,5%): progresja niesprawności (9,7%), planowana ciąża (4,8%) Grupa B: 10/64 (15,6%): progresja niesprawności (9,4%), AE (6,3%)
<b>Lokalizacja badania</b>	Włochy (2 ośrodki)
<b>Sponsor badania</b>	Badanie niekomercyjne

**Komentarz**

Grupy były porównywalne pod względem płci, wieku, czasu trwania choroby, wieku w momencie diagnozy, średniej rocznej liczby rzutów oraz nasilenia niepełnosprawności w skali EDSS.

a) Badanie składało się z części retrospektywnej (3 lata) oraz prospektywnej (3 lata).

**Tabela 61.****Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Patti 2013****Patti 2013 [76]**

Prospektywne badanie obserwacyjne. Przedłużenie badania COGIMUS, którego celem była ocena wpływu IFN β 1a na funkcje poznawcze u pacjentów z łagodną postacią RMMS leczonych preparatem IFNβ-1a s.c. w dawce 44 lub 22 µg.

<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ukończenie 3-letniego badania COGIMUS</li> <li>• potwierdzona RRMS wg kryteriów McDonalda</li> <li>• wynik EDSS ≤ 4,0 pkt</li> <li>• wiek 18–50 lat</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak danych</li> </ul>

**Patti 2013 [76]****Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:** odsetek pacjentów z zaburzeniami poznawczymi;

**Pozostałe PK:** utrata pacjentów z badania, odsetek pacjentów przerywających leczenie, działania niepożądane, wynik w skali EDSS, roczna liczba rzutów, odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby, MRI, ocena neuropsychologiczna (w skali BRB, test Stroopa).

Populacja <sup>a</sup>	Interwencja
------------------------	-------------

Liczebność grup:

R44: 108

R22: 93

Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):

Brak danych

Okres interwencji:

5 lat

Płeć (K/M):

126/75

Schemat leczenia:

IFNβ-1a s.c. (Rebif) 44 µg 3x/tydz. (s.c.)

IFNβ-1a s.c. (Rebif) 22 µg 3x/tydz. (s.c.)

Średni (SD) czas trwania choroby w momencie włączenia do fazy przedłużonej badania (lata):

8,0 (4,4)

Leczenie dodatkowe:

Brak danych

Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatnich 2 lat:

Brak danych

Średni (SD) wynik w skali EDSS w momencie włączenia do badania:

Brak danych

**Metodyka**

<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	III B
<b>Ocena wiarygodności</b>	7/9 pkt. (NOS)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie.
<b>Utrata z badania (%)</b>	64 <sup>a</sup> /265 (24,2%): AE (1,9%), utrata z okresu follow-up (10,6%), brak skuteczności (4,2%), ciąża/planowane ciąży (3,8%), inne (3,8%).
<b>Lokalizacja badania</b>	Włochy (wieloośrodkowe)
<b>Sponsor badania</b>	Fondazione Biomedica Europea (pokrycie kosztów badania), Merck SpA (wsparcie finansowe w wydaniu publikacji)

**Komentarz**

Spośród 331 pacjentów biorących udział w badaniu COGIMUS, w przedłużonym 5-letnim okresie udział wzięło 265 chorych, z czego 64 przerwało leczenie przed zakończeniem badania i nie zostali uwzględnieni w analizie wyników.

a) 35 pacjentów w grupie R44 oraz 29 pacjentów w R22.

**Tabela 62.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Portaccio 2008**

**Portaccio 2008 [77]**

Badanie prospektywne, którego celem było porównanie odsetka pacjentów, którzy przerwali terapię oraz analiza przyczyn utraty pacjentów z badania w grupie pacjentów stosujących interferony: IFNβ-1a i.m., IFNβ-1b, IFNβ-1a s.c.(22), IFNβ-1a s.c.(44).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
--------------------	----------------------

**Portaccio 2008 [77]**

- klinicznie potwierdzona RRMS
- zaprzestanie przyjmowania azatiopiryny na min. 6 mies. przed rozpoczęciem badania
- zaprzestanie przyjmowania octanu glatirameru na min. 1 mies. przed rozpoczęciem badania
- brak danych

**Oceniane punkty końcowe**

Utrata pacjentów z badania, odsetek pacjentów zmieniających terapię

Populacja	Interwencja
-----------	-------------

Liczebność grup:

A: 88  
B: 46  
R22: 71  
R44: 20

Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):

A: 27,7 (8,9)  
B: 28,8 (8,6)  
R22: 28,5 (8,0)  
R44: 32,7 (11,2)

Średni (SD) czas trwania choroby (lata):

A: 8,6 (6,7)  
B: 7,3 (7,1)  
R22: 8,1 (8,3)  
R44: 7,2 (7,5)

Płeć (K/M):

A: 64/24  
B: 34/12  
R22: 48/23  
R44: 12,8

Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatniego roku:

A: 1,1 (0,7)  
B: 1,6 (1,0)  
R22: 1,0 (0,7)  
R44: 1,5 (0,7)

Średni (SD) wynik w skali EDSS:

A: 1,7 (1,3)  
B: 2,2 (1,2)  
R22: 1,9 (1,2)  
R44: 2,2 (1,2)

Średnia (SD) okresu obserwacji (lata):

A: 4,7 (2,5)  
B: 6,0 (3,4)  
R22: 3,1 (1,7)  
R44: 2,4 (1,1)  
Ogółem: 4,2 (2,7)

Schemat leczenia:

IFN $\beta$ -1a i.m. (Avonex): 30  $\mu$ g 1x/tydz.  
IFN $\beta$ -1b (Betaferon) 8 MIU co drugi dzień (s.c.)  
IFN $\beta$ -1a s.c.(22) – Rebif 22  $\mu$ g 3x/tydz.  
IFN $\beta$ -1a s.c.(44) – Rebif 44  $\mu$ g 3x/tydz.

Leczenie dodatkowe:

Brak danych

**Metodyka**

<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	III B
<b>Ocena wiarygodności</b>	7/9 pkt (NOS)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	ND
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do wszystkich pacjentów
<b>Utrata z badania (%)</b>	103/225 (45,8%): brak skuteczności (28,9%), AE (14,7%), inne (2,2%, decyzja pacjenta, planowanie ciąży)
<b>Lokalizacja badania</b>	Włochy (1 ośrodek)
<b>Sponsor badania</b>	bd

**Komentarz**

**Portaccio 2008 [77]**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w charakterystyce wyjściowej pacjentów z wyjątkiem średniej rocznej liczby rzutów, która była znamienne wyższa wśród pacjentów przyjmujących IFNβ-1b i IFNβ-1a s.c.(44) w porównaniu z grupą IFNβ-1a i.m.

**Tabela 63.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania PRISMS**

**PRISMS-8 [78, 79]**

W badaniu LTFU przedstawiono wyniki kolejnego przedłużenia badania PRISMS po 8 latach od randomizacji. W badaniu tym oceniano średnią roczną liczbę rzutów przypadającą na pacjenta po 8 latach leczenia IFNβ-1a s.c.

<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, którzy wzięli udział w randomizowanym badaniu PRISMS, niezależnie od tego, czy ukończyli pierwotne badanie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych</li> </ul>
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
Średnia roczna liczba rzutów, zmiana średniej rocznej liczby rzutów, odsetek pacjentów wolnych od rzutów, czas do progresji średni wyn k w skali EDSS, odsetek pacjentów z progresją do SPMS, odsetek pacjentów z progresją choroby, utrata pacjentów z badania, działania niepożądane, MRI, parametry laboratoryjne, miano przeciwciał NAb	
<b>Populacja</b>	<b>Interwencja</b>
<p><u>Liczebność grup:</u> 382 (136 pierwotnie zrandomizowanych do grupy R44, 123 do R22 i 123 do grupy PLC<sup>a</sup>)</p> <p><u>Średni (SD) wiek pacjentów (lata)</u> Ogółem: 35,5</p> <p><u>Średni (SD) czas trwania choroby (lata):</u> Brak danych</p> <p><u>Płeć (K/M):</u> Brak danych</p> <p><u>Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatniego roku:</u> Brak danych</p> <p><u>Średni (SD) wynik w skali EDSS:</u> Brak danych</p>	
<p><u>Okres interwencji:</u> 6/8 lat</p> <p><u>Schemat leczenia, dawka:</u> IFNβ-1a s.c.(22) – Rebif 22 µg 3x/tydz. (s.c.) IFNβ-1a s.c.(44) – Rebif 44 µg 3x/tydz. (s.c.)</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Brak danych</p>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV C
<b>Ocena wiarygodności</b>	6/8 pkt (Sutcliffe)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	ND
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do pacjentów zrandomizowanych do pierwotnego badania PRISMS, którzy zostali poddani ocenie po 8 latach.
<b>Utrata z badania (%)</b>	Niejasna
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe
<b>Sponsor badania</b>	Serono International SA
<b>Komentarz</b>	
Spośród 560 pacjentów, którzy w brali udział w badaniu PRISMS-2 przez 2 lata, a następnie w 2-letnim przedłużeniu tego badania (PRISMS-4) do badania LTFU włączono 382, pozostali (31,8%) pacjenci zmarli, nie udało się z nimi skontaktować lub odmówili udziału w dalszym badaniu. Wśród włączonych pacjentów 275 (72%) przyjmowało IFNβ-1a s.c. w chwili oceny (po 8 latach od pierwotnego badania RCT).	

a) Pacjenci zrandomizowani do grupy PLC po 2 latach badania RCT rozpoczęli terapię IFNβ-1a s.c. 22 lub 44 µg.

**Tabela 64.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Rio 2005**

<b>Rio 2005 [80]</b>	
<p>Obserwacyjne, prospektywne badanie, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa: IFNβ-1a i.m. (A), IFNβ-1b (B) i IFNβ-1a s.c. (R) w populacji pacjentów z RRMS. Wybór rodzaju stosowanego interferonu beta pozostawiono pacjentom.</p>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzona RRMS wg kryteriów Posera</li> <li>• co najmniej dwa rzuty choroby w trakcie ostatnich dwóch lat</li> <li>• EDSS 0–5,5 pkt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak danych</li> </ul>
Oceniane punkty końcowe	
<p>Średnia roczna liczba rzutów w kolejnych latach leczenia, odsetek pacjentów wolnych od rzutów po 2 i 4 latach leczenia, odsetek pacjentów z progresją choroby, utrata pacjentów z badania, działania niepożądane.</p>	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grup:</u> A: 165 B: 176 R: 152</p> <p><u>Średni (SD) wiek (lata):</u> A: 35,3 (9,3) B: 33,2 (9,4) R: 31,3 (9,1)</p> <p><u>Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):</u> A: 29,2 (8,5) B: 26,9 (8,5) R: 26,7 (8,4)</p> <p><u>Średni (SD) czas trwania choroby (lata):</u> A: 6,1 (5,8) B: 6,1 (5,2) R: 5,1 (4,9)</p> <p><u>Płeć (K/M):</u> A: 117/48 B: 114/62 R: 112/40</p> <p><u>Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatniego roku:</u> A: 1,07 (0,5) B: 1,36 (0,7) R: 1,21(0,5)</p> <p><u>Średni (SD) wynik w skali EDSS:</u> A: 2,0 (0,9) B: 2,4 (1,1) R: 2,0 (1,1)</p>	
<p><u>Średnia (SD) okresu interwencji:</u> 48,3 mies. (28,7)</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Brak danych</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Brak danych</p>	
Metodyka	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	III B
<b>Ocena wiarygodności</b>	7/9 pkt (NOS)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do pacjentów, którzy pozostali w badaniu.
<b>Utrata z badania (%)</b>	Niejasna w poszczególnych grupach, 168/495 (34%) ukończyło 5-letni okres obserwacji.
<b>Lokalizacja badania</b>	Hiszpania (1 ośrodek)
<b>Sponsor badania</b>	Fundacio Esclerosi Multiple, Red CIEN

**Rio 2005 [80]****Komentarz**

Pomiędzy porównywanymi grupami stwierdzono istotne statystycznie różnice pod względem charakterystyki wyjściowej. Pacjenci w grupie IFN $\beta$ -1a i.m. byli starsi niż pacjenci przyjmujący IFN $\beta$ -1a s.c.. Pacjenci leczeni IFN $\beta$ -1a s.c. charakteryzowali się krótszym czasem trwania choroby. Pacjenci w grupie IFN $\beta$ -1b charakteryzowali się wyższą średnią roczną liczbą rzutów przypadającą na pacjenta w trakcie ostatnich 2 lat oraz posiadali wyższy wyjściowy stopień niepełnosprawności, mierzony za pomocą skali EDSS.

**Tabela 65.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Ruggieri 2003**

**Ruggieri 2003 [81]**

Prospektywne badanie obserwacyjne, którego celem było porównanie utraty z badania pacjentów stosujących długookresowo IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a s.c., IFN $\beta$ -1a i.m. lub początkowo IFN $\beta$ -1b a następnie IFN $\beta$ -1a i.m., w okresie 5 lat obserwacji.

<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>RRMS,</li> <li>EDSS <math>\leq</math> 3,5 pkt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych</li> </ul>
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
Utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych, z powodu braku skuteczności, inne).	
<b>Populacja</b>	<b>Interwencja</b>
<p><u>Liczebność grup:</u> A: 38 B: 56 R: 18 B-&gt;A: 10</p> <p><u>Mediana (zakres) wieku (lata):</u> A: 34 (19; 50) B: 37 (21; 52) R: 36 (19; 48) B-&gt;A: 40 (21; 50)</p> <p><u>Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):</u> Brak danych</p> <p><u>Średni (SD) czas trwania choroby (lata):</u> Brak danych</p> <p><u>Płeć (K/M):</u> A: 24/14 B: 32/24 R: 12/6 B-&gt;A: 6/4</p> <p><u>Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatniego roku:</u> Brak danych</p> <p><u>Średni (SD) wynik w skali EDSS:</u> Brak danych</p>	
<p><u>Okres interwencji:</u> 5 lat</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> A: IFN<math>\beta</math>-1a i.m. (Avonex): 6 MIU/tydz.; B: IFN<math>\beta</math>-1b (Betaferon) 8 MIU co drugi dzień; (s.c.) R: IFN<math>\beta</math>-1a s.c. (Rebif): 6 MIU 3x/tydz.; B-&gt;A: IFN<math>\beta</math>-1b -&gt; IFN<math>\beta</math>-1a i.m. (w dawkach jak wyżej)</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Brak danych</p>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	III B
<b>Ocena wiarygodności</b>	8/9 pkt (NOS)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do wszystkich pacjentów



<b>Ruggieri 2003 [81]</b>	
<b>Utrata z badania (%)</b>	Grupa A: 10/38 (26,3%): kliniczne AE (10,5%), brak skuteczności (15,8%); Grupa B: 27/56 (48,2%): kliniczne AE (23,2%), laboratoryjne AE (5,4%), brak skuteczności (10,7%), inne (8,9%); Grupa R: 7/18 (38,8%): kliniczne AE (27,8%), brak skuteczności (5,6%), inne (5,6%); Grupa B→A: 4/10 (40%): kliniczne AE (20%), laboratoryjne AE (10%), brak skuteczności (10%).
<b>Lokalizacja badania</b>	Włochy (2 ośrodki)
<b>Sponsor badania</b>	bd
<b>Komentarz</b>	
Obie grupy były porównywalne pod względem płci oraz wieku, natomiast różniły się długością leczenia, co ma związek z różnymi datami rejestracji produktów leczniczych.	

**Tabela 66.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Shirani 2012**

<b>Shirani 2012 [64]</b>	
Retrospektywne badanie kohortowe oparte na prospektywnie zbieranych danych, którego celem była ocena wpływu IFN $\beta$ na progresję niesprawności u pacjentów z RRMS. W badaniu porównano pacjentów leczonych IFN z równoczesową oraz historyczną grupą kontrolną, obejmującą chorych na MS nieleczonych interferonami.	
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzona RRMS wg kryteriów Posera i McDonald'a</li> <li>• pacjenci zarejestrowani w BCMS w okresie kwiecień 1985–grudzień 2004</li> <li>• spełniający kryteria stosowania IFN<math>\beta</math> (wiek <math>\geq</math> 18 lat, EDSS <math>\leq</math> 6,0 pkt)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 2 prospektywne oceny EDSS</li> <li>• stosowanie innych niż IFN<math>\beta</math> leków modyfikujących przebieg choroby</li> <li>• stosowanie cytotoksycznych leków immunosupresyjnych w MS</li> <li>• udział w badaniach klinicznych</li> </ul>
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
<b>I-rzędowy PK:</b> czas do uzyskania wyniku EDSS 6 pkt;	
<b>Pozostałe PK:</b> czas do uzyskania wyniku EDSS 4 pkt, odsetek pacjentów z EDSS 6 pkt, odsetek pacjentów z EDSS 4 pkt.	

<b>Shirani 2012 [64]</b>	
<b>Populacja<sup>a</sup></b>	<b>Interwencja</b>
<p><u>Liczebność grup:</u>            IFNβ(+): 868            R IFNβ(-): 829            H IFNβ(-): 959</p> <p><u>Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):</u>            Brak danych            IFNβ(+): 32,3 (9,3)            R IFNβ(-): 33,0 (9,4)            H IFNβ(-): 30,7 (9,0)</p> <p><u>Płeć (K/M):</u>            IFNβ(+): 660/208            R IFNβ(-): 637/192            H IFNβ(-): 721/238</p> <p><u>Średni (SD) czas trwania choroby w momencie włączenia do badania (lata):</u>            IFNβ(+): 5,8 (6,6)            R IFNβ(-): 8,3 (8,5)            H IFNβ(-): 7,7 (7,9)</p> <p><u>Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatnich 2 lat:</u>            IFNβ(+): 0,9 (1,1)            R IFNβ(-): 0,6 (1,0)            H IFNβ(-): 0,9 (1,1)</p> <p><u>Średni (SD) wynik w skali EDSS w momencie włączenia do badania:</u>            IFNβ(+): 2,1 (1,2)            R IFNβ(-): 2,0 (1,2)            H IFNβ(-): 2,0 (1,3)</p>	
<p style="text-align: center;"><u>Okres obserwacji [lata]</u>            IFNβ(+): 5,1 (3,0–7,0)<sup>a</sup>            R IFNβ(-): 4,0 (2,1–6,4)<sup>a</sup>            H IFNβ(-): 10,8 (6,3–14,7)<sup>a</sup></p> <p style="text-align: center;"><u>Schemat leczenia:</u>            IFNβ-1a i.m. (Avonex): 30 µg, 1x/tydz.            Betaseron: 250 µg, co drugi dzień (s.c.)            IFNβ-1a s.c. (Rebif) 22 lub 44 µg 3x/tydz. (s.c.)</p> <p style="text-align: center;"><u>Leczenie dodatkowe:</u>            Pacjenci nie mogli stosować innych niż IFNβ leków modyfikujących przebieg choroby ani cytostatycznych leków immunosupresyjnych</p>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	III D
<b>Ocena wiarygodności</b>	7/9 pkt (NOS)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	Niejasna
<b>Utrata z badania (%)</b>	Brak danych
<b>Lokalizacja badania</b>	Kanada (wieloośrodkowe)
<b>Sponsor badania</b>	Canadian Institutes of Health Research, National Multiple Sclerosis Society
<b>Komentarz</b>	
<p>Wszystkie stosowane produkty interferonów potraktowano jako jedną terapeutyczną klasę leków; zmiana preparatu nie była traktowana jako przerwanie leczenia.</p> <p>Równoczesną grupę kontrolną stanowili nieleczeni pacjenci spełniający kryteria i włączeni do bazy w okresie lipiec 1995 –grudzień 2004, z kolei historyczną grupę kontrolną stanowili nieleczeni pacjenci włączeni do bazy w okresie kwiecień 1985 –czerwiec 1995.</p> <p>Porównywane grupy różniły się pod względem czasu trwania choroby (krótszy w grupie IFNβ(+), wyn ku EDSS (wyższy w grupie IFNβ(+)) jednak różnice te zostały uznane przez autorów badania za nieistotne klinicznie.</p>	

a) Mediana (przedział międzykwartylowy).

**Tabela 67.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Tilbery 2006**

Tilbery 2006 [82]	
Badanie prospektywne, którego celem było porównanie poszczególnych leków pod względem odsetka pacjentów, którzy zmienili lub zaprzestali leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru w okresie 5 lat obserwacji.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona MS wg kryteriów Posera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych</li> </ul>
Oceniane punkty końcowe	
Odsetek pacjentów z progresją do SPMS, odsetek pacjentów zmieniających leczenie, odsetek pacjentów przerywających leczenie.	
Populacja <sup>a</sup>	Interwencja

Liczebność grup:

IFNβ-1a (s.c.): 182

IFNβ-1a (i.m.): 15

IFNβ-1b: 85

GA: 10

Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):

Ogółem: 31,3

Okres interwencji:

5 lat

Średni (SD) czas trwania choroby (lata):

Brak danych

Schemat leczenia:

Brak danych

Płeć (K/M):

75%/25%

Leczenie dodatkowe:

Brak danych

Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatniego roku:

Brak danych

Średni (SD) wynik w skali EDSS:

Brak danych

Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	III B
Ocena wiarygodności	7/9 pkt (NOS)
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów
Utrata z badania (%)	Niejasne, 66/390 (17%) ukończyło 5-letni okres leczenia
Lokalizacja badania	Brazylia (1 ośrodek)
Sponsor badania	bd
Komentarz	

Informacje na temat charakterystyki wyjściowej populacji podano łącznie dla wszystkich grup pacjentów. Brak informacji o różnicach pomiędzy grupami odnośnie do charakterystyki wyjściowej.

a) W badaniu udział wzięło również 98 pacjentów z SPMS (63, 4 i 31 odpowiednio w grupie IFNβ-1a s.c., IFNβ-1a i.m. oraz IFNβ-1b), jednak ze względu na to, iż pacjenci z SPMS nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy, nie zostali oni uwzględnieni.

**Tabela 68.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Trojano 2005**

<b>Trojano 2005 [83]</b>	
Prospektywne badanie obserwacyjne, którego celem było porównanie długookresowej skuteczności stosowania różnych preparatów interferonu beta: IFNβ-1a i.m. (A), IFNβ-1b (B), IFNβ-1a s.c. w dawce 22 μg (R22) oraz 44 μg (R44) w 6-letnim okresie obserwacji.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinicznie zdefiniowana MS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak danych</li> </ul>
Oceniane punkty końcowe	
Średnia roczna liczba rzutów, średnia roczna liczba rzutów w kolejnych latach leczenia, średni wynik w skali EDSS, zmiana wyniku EDSS, utrata pacjentów z badania.	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grup:</u>            A: 395            B: 294            R22: 397            R44: 87</p> <p><u>Średni (SD) wiek (lata):</u>            A: 36,4 (10,0)            B: 43,4 (10,0)            R22: 38,0 (9,2)            R44: 35,3 (8,4)</p> <p><u>Średni (SD) czas trwania choroby (lata):</u>            A: 6,5 (5,5)            B: 10,6 (10,1)            R22: 7,8 (6,7)            R44: 6,0 (6,1)</p> <p><u>Płeć (K/M):</u>            A: 279/116            B: 188/106            R22: 280/117            R44: 59/28</p> <p><u>Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatniego roku:</u>            A: 1,1 (0,9)            B: 0,8 (0,7)            R22: 1,1 (1,1)            R44: 1,5 (1,7)</p> <p><u>Średni (SD) wynik w skali EDSS:</u>            A: 2,1 (1,0)            B: 4,0 (1,6)            R22: 2,7 (1,1)            R44: 3,0 (1,3)</p>	
<p><u>Okres obserwacji:</u>            6 lat</p> <p><u>Schemat leczenia, dawka:</u>            A: IFNβ-1a i.m. (Avonex) 30 μg 1x/tydz.            B: IFNβ-1b (Betaferon) 250 μg co drugi dzień (s.c.)            R22: IFNβ-1a s.c. (Rebif) 22 μg 3x/tydz.            R44: IFNβ-1a s.c. (Rebif) 44 μg 3x/tydz.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u>            Brak danych</p>	
Metodyka	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	III B
<b>Ocena wiarygodności</b>	7/9 pkt (NOS)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	Skuteczność: w odniesieniu do pacjentów z RRMS, Bezpieczeństwo: w odniesieniu do wszystkich pacjentów.
<b>Utrata z badania (%)</b>	A: 25/395 (6%): AE (1%), progresja choroby (2%), decyzja pacjenta (3%) B: 56/294 (19%): AE (6%), progresja choroby (2%), decyzja pacjenta (9%) R22: 28/397 (7%) R44: 6/87 (7%) <sup>a</sup> R <sup>b</sup> : AE (2%), progresja choroby (2%), decyzja pacjenta (2%)
<b>Lokalizacja badania</b>	Włochy (1 ośrodek)

Trojano 2005 [83]	
Sponsor badania	bd
Komentarz	
W badaniu uczestniczyło łącznie 1173 osób, z czego 943 pacjentów z RRMS oraz 220 pacjentów z SPMS. Charakterystykę wyjściową populacji zaprezentowano dla całej kohorty łącznie, przy czym odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi grupami terapeutycznymi w odniesieniu do wieku, czasu trwania choroby oraz średniej rocznej liczby rzutów choroby ( $p < 0,01$ ). Wyniki dotyczące skuteczności zaprezentowano wyłącznie dla pacjentów z RRMS.	
a) W ciągu 3 lat; b) łącznie w grupie R22 i R44.	

**Tabela 69.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Trojano 2006**

Trojano 2006 [65, 66]		
Badanie obserwacyjne, wielośrodkowe, którego celem było określenie ryzyka wystąpienia rzutu choroby lub progresji u dużej kohorty pacjentów poddanych długookresowemu leczeniu interferonem beta, >4 lat (A) w porównaniu z grupą pacjentów leczonych <2lata (C) oraz od 2 do 4 lat (B).		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>klinicznie zdefiniowana MS</li> <li>terapia interferonem beta przez min. 1 rok</li> <li>kompletne wyniki badań oraz pełna historia przebiegu choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych</li> </ul>	
Oceniane punkty końcowe		
Odsetek pacjentów, u których zwiększyła się średnia roczna liczba rzutów, progresja choroby.		
Populacja	Interwencja	
<p><u>Liczebność grupy:</u> A: 408 B: 817 C: 865</p> <p><u>Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):</u> A: 26,6 (7,9) B: 28,5 (9,1) C: 28,3 (8,9)</p> <p><u>Średni (SD) czas trwania choroby (lata):</u> A: 7,6 (6,2) B: 8,2 (7,2) C: 6,9 (5,9)</p> <p><u>Płeć (K/M):</u> A: 269/139 B: 565/252 C: 587/278</p> <p><u>Średnia (SD) liczba rzutów w okresie ostatniego roku:</u> A: 1,3 (1,5) B: 1,1 (1,3) C: 1,4 (1,5)</p> <p><u>Średni (SD) wynik w skali EDSS:</u> A: 2,5 (1,4) B: 2,9 (1,7) C: 2,6 (1,5)</p>		<p><u>Średnia (SD) okresu obserwacji (lata):</u> 10,1 (6,8)</p> <p><u>Średnia (SD) okresu interwencji (lata):</u> A: 5,3 (0,9) B: 2,8 (0,5) C: 1,2 (0,5)</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> IFN<math>\beta</math>-1a i.m. (Avonex) 30 <math>\mu</math>g 1x/tydz. IFN<math>\beta</math>-1b (Betaferon) 8 MIUco drugi dzień (s.c.) IFN<math>\beta</math>-1a s.c. (Rebif) 22 <math>\mu</math>g 3x/tydz. IFN<math>\beta</math>-1a s.c. (Rebif) 44 <math>\mu</math>g 3x/tydz.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Brak danych</p>
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IV C	
Ocena wiarygodności	7/8 pkt (Sutcliffe)	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	

Trojano 2006 [65, 66]	
<b>Metoda analizy wyników</b>	W odniesieniu do wszystkich pacjentów
<b>Utrata z badania (%)</b>	bd
<b>Lokalizacja badania</b>	Włochy (wieloośrodkowe)
<b>Sponsor badania</b>	Fondazione Italiana Sclerosi Multipla
Komentarz	
<p>Odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi grupami terapeutycznymi w odniesieniu do wieku w momencie diagnozy, czasu trwania choroby, średniej rocznej liczby rzutów choroby oraz wyjściowego wyniku w skali EDSS (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>Do badania włączono 202 (9,7%) pacjentów z SPMS.</p>	

**Tabela 70.**  
**Charakterystyka i ocena wiarygodności badania Trojano 2007**

Trojano 2007 [67]	
<p>Badanie prospektywne, oceniające wpływ leczenia IFN<math>\beta</math> na czas od pierwszej wizyty do uzyskania 4 i 6 punktów w skali EDSS, a także czasu od pierwszej wizyty do przejścia choroby w postać SPMS. Porównywano pacjentów leczonych przez maksymalnie 7 lat różnymi preparatami IFN<math>\beta</math> (grupa IFN<math>\beta</math>(+)) z grupą chorych na MS, którzy nie przyjmowali tego typu leczenia (grupa IFN<math>\beta</math>(-)). W grupie kontrolnej uczestniczyli pacjenci nieleczeni IFN<math>\beta</math> z powodu planowanej ciąży, chorób towarzyszących, działań niepożądanych związanych z wcześniejszym leczeniem immunosupresyjnym, braku zgody na stosowanie IFN<math>\beta</math> lub z uwagi na łagodną postać choroby (brak rzutów w okresie ostatnich 2 lat oraz EDSS &lt; 3,0). Pacjenci w grupie badanej przyjmowali leczenie przez 75,1% czasu trwania badania.</p>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona RRMS wg kryteriów Posera oraz McDonald'a;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak danych</li> </ul>
Oceniane punkty końcowe	
<p>Odsetek pacjentów z wynikiem EDSS <math>\geq 4</math> i 6 pkt, odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby do SPMS, czas od pierwszej wizyty do stwierdzenia EDSS <math>\geq 4</math> pkt i EDSS <math>\geq 6</math> pkt, czas od pierwszej wizyty do progresji choroby do SPMS.</p>	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grup:</u> IFN<math>\beta</math>(+): 1031 IFN<math>\beta</math>(-): 401</p>	
<p><u>Średni (SD) wiek w momencie diagnozy (lata):</u> IFN<math>\beta</math>(+): 26,5 (8,4) IFN<math>\beta</math>(-): 29,9 (9,9)</p>	
<p><u>Średni (SD) czas trwania choroby (lata):</u> IFN<math>\beta</math>(+): 6,9 (6,0) IFN<math>\beta</math>(-): 4,1 (6,0)</p>	
<p><u>Płeć (K/M):</u> IFN<math>\beta</math>(+): 764/339 IFN<math>\beta</math>(-): 276/125</p>	
<p><u>Średnia (SD) liczba rzutów w trakcie ostatniego roku:</u> IFN<math>\beta</math>(+): 1,4 (0,8) IFN<math>\beta</math>(-): 0,6 (0,7)</p>	
<p><u>Średni (SD) wynik w skali EDSS:</u> IFN<math>\beta</math>(+): 2,3 (0,9) IFN<math>\beta</math>(-): 1,5 (0,8)</p>	
Metodyka	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	III B

<b>Trojano 2007 [67]</b>	
<b>Ocena wiarygodności</b>	7/9 (NOS)
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	Niejasna
<b>Utrata z badania (%)</b>	bd
<b>Lokalizacja badania</b>	Włochy (2 ośrodki)
<b>Sponsor badania</b>	Italian University and Research Ministry, Fondazione Italiana Sclerosi Multipla
<b>Komentarz</b>	

Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnośnie do: wieku w momencie diagnozy, czasu trwania choroby, wyjściowego wyniku EDSS, średniej liczby rzutów w trakcie ostatniego roku przed rozpoczęciem badania.

## 15.8. Ocena wiarygodności

Tabela 71.  
Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Kryteria	Bencsik 2006	Ebers 2009	PRISMS-8	Paolillo 2002	Trojanò 2006
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IVA	IVC	IVC	IVA	IVC
Miejsca badania	Węgry	USA, Kanada	Europa, Kanada, Australia	Europa	Włochy
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0	1	1	0	1
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	1	0	1	0	1
4. Czy padano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	0	0	1	1
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	1	1	0	1
<b>Suma punktów (max. 8 pkt)</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>7</b>



Tabela 72.  
Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności badań porównawczych

Kryteria	ASSURANCE	Carmona 2008	Khan 2012	Mezei 2012	NCT00235989	Milanese 2005	Patti 2006	Patti 2013	Portaccio 2008	Rio 2005	Ruggieri 2003	Shirani 2012	Tilbery 2006	Trojano 2005	Trojano 2007	
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	IIIB	IIIC	III D	III B	III B	IIIB	IIIB <sup>a</sup>	III B	IIIB	IIIB	IIIB	III D	IIIB	IIIB	IIIB	
Miejsca badania (Liczba ośrodków)	USA (w)	Hiszpania (1)	USA (1)	Węgry (bd)	USA (w)	Włochy (20)	Włochy (2)	Włochy (w)	Włochy (1)	Hiszpania (1)	Włochy (2)	Kanada (w)	Brazylia (1)	Włochy (1)	Włochy (2)	
<b>Dobór próby</b>																
Reprezentatywność kohorty narażonej	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Dobór kohorty bez narażenia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Stwierdzenie narażenia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Porównywalność	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	
<b>Punkt końcowy</b>																
Ocena wystąpienia punktu końcowego	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Poprawność obserwacji kohort	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	
Suma punktów (maks. 9 pkt.)	9	6	7	6	6	6	8	7	7	7	8	7	7	7	7	

**w** – badanie wieloośrodkowe;

a) Zarówno grupa badana, jak i kontrolna były częściowo retrospektywne (przez 3 z 6 lat obserwacji).

## 15.9. Badania w toku

W wyniku przeszukania rejestrów <http://clinicaltrials.gov/> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> nie zidentyfikowano długoterminowych niezakończonych badań oceniających IFN $\beta$  w populacji pacjentów z RRMS.

## 15.10. Przyczyny wykluczenia badań z analizy

**Tabela 73.**  
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami wykluczenia

L.p.	Autor	Przyczyna wykluczenia
1.	- [102]	Abstrakt
2.	- [103]	Abstrakt
3.	Acaster 2011 [104]	Niezdgodny okres interwencji
4.	Aggarwal 2010 [105]	Typ publikacji: odpowiedź na list
5.	Aivo 2012 [106]	Niezdgodna interwencja
6.	Alteri 2009 [107]	Abstrakt
7.	Arroyo 2010 [108]	Niezdgodny język publikacji
8.	Bagnato 2005 [109]	Niezdgodny okres interwencji
9.	Baker 2010 [110]	Praca poglądowa
10.	Bandari 2013 [111]	Niezdgodny okres interwencji
11.	Bartos k 2006 [112]	Praca poglądowa
12.	Bates 2011 [113]	Typ publikacji: wstęp
13.	Becker 2005 [114]	Niezdgodny okres interwencji
14.	Bellomi 2003 [115]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
15.	Berkowicz 2012 [116]	Przegląd niesystematyczny
16.	Bermejo 2010 [117]	Abstrakt
17.	Bermel 2010 [118]	Abstrakt
18.	Bermel 2011 [119]	Abstrakt
19.	Bermel 2013 [120]	Niezdgodna metodyka
20.	Bhardwaj 2012 [121]	Niezdgodna interwencja
21.	Biermann 2010 [122]	Abstrakt
22.	Bloomgren 2012 [93]	Niezdgodna populacja
23.	Bosca 2010 [123]	Niezdgodny okres interwencji
24.	Boyko 2010 [124]	Przegląd niesystematyczny
25.	Boz 2007 [125]	Niezdgodna populacja
26.	Calabrese 2012 [126]	Niezdgodny okres interwencji
27.	Caraccio 2005 [127]	Brak poszukiwanych punktów końcowych

L.p.	Autor	Przyczyna wykluczenia
28.	Carmona 2011 [128]	Nie zgodna metodyka
29.	Carra 2012 [129]	Nie zgodna interwencja
30.	Carroll 2009 [130]	Praca poglądowa
31.	Carter 2010 [131]	Nie zgodna interwencja
32.	Chan 2011 [132]	Nie zgodna populacja
33.	Christophi 2011 [133]	Nie zgodny okres interwencji
34.	Clanet 2004 [84]	Nie zgodny okres interwencji
35.	Cohen 2010 [134]	Nie zgodny okres interwencji
36.	Cohen 2010 [135]	Opracowanie wtórne do badania PRISMS
37.	Coles 2009 [136]	Abstrakt
38.	Coles 2011 [137]	Nie zgodna interwencja
39.	Coles 2012 [138]	Nie zgodna interwencja
40.	Comabella 2008 [139]	Nie zgodna populacja
41.	Coppola 2006 [140]	Nie zgodny okres interwencji
42.	Cruce 2012 [141]	Przegląd niesystematyczny
43.	Cunningham 2010 [142]	Nie zgodna metodyka
44.	Deisenhammer 2012 [143]	Nie zgodna interwencja
45.	Del Santo 2012 [144]	Nie zgodny okres interwencji
46.	De Stefano 2010 [145]	Nie zgodny okres interwencji
47.	Devonshire 2011 [146]	Nie zgodny okres interwencji
48.	Dubois 2003 [147]	Nie zgodny okres interwencji
49.	Durelli 2009 [148]	Nie zgodny okres interwencji
50.	Ebers 2011 [149]	Abstrakt
51.	Ebers 2011 [150]	Abstrakt
52.	El Aidli 2009 [151]	Nie zgodna interwencja
53.	Evans 2011 [152]	Abstrakt
54.	Evans 2012 [153]	Nie zgodne punkty końcowe
55.	Eraksoy 2009 [154]	Abstrakt
56.	Fazekas 2012 [155]	Nie zgodna interwencja
57.	Fernandez-Salazar 2011 [156]	Nie zgodny okres interwencji
58.	Fessler 2008 [157]	Praca poglądowa
59.	Fieschi 2010 [158]	Abstrakt
60.	Filippini 2013 [159]	Nie zgodny okres interwencji
61.	Fisher 2000 [160]	Nie zgodny okres interwencji
62.	Fisher 2002[161]	Nie zgodny okres interwencji
63.	Foley 2013 [94]	Praca poglądowa
64.	Foulds 2010 [162]	Abstrakt

L.p.	Autor	Przyczyna wykluczenia
65.	Fox 2009 [163]	Nie zgodna interwencja
66.	Fox 2013 [164]	Praca poglądowa
67.	Freedman 2008 [165]	Praca poglądowa
68.	Freedman 2011 [166]	Praca poglądowa
69.	Freedman 2011 [3]	Praca poglądowa
70.	Frohman 2010 [167]	Nie zgodna interwencja
71.	Gafson 2013 [168]	Nie zgodne punkty końcowe
72.	Galetta 2001 [169]	Nie zgodna populacja
73.	Garcia Merino 2010 [170]	Nie zgodny język publikacji
74.	Ghezzi 2005 [171]	Nie zgodna populacja
75.	Giovannoni 2009 [172]	Abstrakt
76.	Giovannoni 2012 [173]	Nie zgodny okres interwencji
77.	Gneiss 2009 [174]	Nie zgodna metodyka
78.	Gonsette 2010 [175]	Nie zgodna interwencja
79.	Goodin 2009 [176]	Abstrakt
80.	Goodin 2011 [95]	Nie zgodna metodyka
81.	Goodin 2011 [177]	Abstrakt
82.	Goodin 2011 [178]	Abstrakt
83.	Goodin 2012 [179]	Nie zgodny okres interwencji (brak dokładnych informacji na temat okresu stosowania IFN)
84.	Goodin 2012 [180]	Nie zgodny okres interwencji (brak dokładnych informacji na temat okresu stosowania IFN)
85.	Goodin 2012 [181]	Nie zgodna metodyka
86.	Goodin 2012 [182]	Typ publikacji: list
87.	Gout 2010 [183]	Praca poglądowa
88.	Greenberg 2013 [184]	Typ publikacji: list
89.	Greenberg 2013 [185]	Typ publikacji: odpowiedź na list
90.	Hass 2010 [186]	Abstrakt
91.	Hadjigeorgiou 2013 [187]	Nie zgodna populacja
92.	Halpern 2011 [188]	Nie zgodny okres interwencji
93.	Hartung 2011 [189]	Nie zgodna populacja
94.	He 2012 [190]	Nie zgodna interwencja
95.	He 2013 [191]	Nie zgodna interwencja
96.	Heinzel 2009 [192]	Abstrakt
97.	Herndon 2005 [193]	Nie zgodny okres interwencji
98.	Hernandez 2013 [194]	Nie zgodny język publikacji
99.	Hohlfeld 2012 [195]	Nie zgodny typ publikacji: komentarz
100.	Hu 2012 [196]	Nie zgodna interwencja

L.p.	Autor	Przyczyna wykluczenia
101.	Iuliano 2010 [197]	Niezgodny okres interwencji
102.	Jacobs 1985 [198]	Niezgodny okres interwencji
103.	Jaunalksne 2011 [199]	Abstrakt
104.	Johnstos 2012 [200]	Niezgodna populacja
105.	Jones 2010 [201]	Niezgodna interwencja
106.	Jongen 2010 [202]	Niezgodna interwencja
107.	Kalincik 2012 [203]	Niezgodna interwencja
108.	Kappos 2009 [204]	Niezgodna populacja
109.	Kappos 2005 [205]	Niezgodny okres interwencji
110.	Katrych 2009 [206]	Praca poglądowa
111.	Khatri 2011 [207]	Niezgodna interwencja
112.	Kinkel 2012 [208]	Niezgodna populacja
113.	Kinkel 2012 [209]	Niezgodna populacja
114.	Kinkel 2009 [210]	Abstrakt
115.	Kinkel 2009 [211]	Abstrakt
116.	Kinkel 2006 [212]	Niezgodna populacja
117.	Koch 2008 [213]	Abstrakt
118.	Koch-Henr ksen 2000 [214]	Niezgodna interwencja
119.	Kulakowska 2010 [215]	Niezgodna metodyka
120.	La Mantia 2012 [216]	Niezgodna populacja
121.	La Mantia 2011 [217]	Niezgodna interwencja
122.	Lacy 2013 [218]	Niezgodna metodyka
123.	Lampl 2013 [219]	Niezgodna metodyka
124.	Lebrun 2007 [220]	Praca poglądowa
125.	Liberatore 2009 [221]	Abstrakt
126.	Limmroth 2011 [222]	Przegląd niesystematyczny
127.	Limmroth 2007 [223]	Niezgodny okres interwencji
128.	Lin 2003 [224]	Praca poglądowa
129.	Lindsey 2012 [225]	Niezgodna metodyka
130.	Link 1995 [226]	Niezgodna populacja
131.	Malucchi 2004 [227]	Niezgodny okres interwencji
132.	Manova 2008 [228]	Niezgodny okres interwencji
133.	Manova 2009 [229]	Niezgodny okres interwencji
134.	Marriott 2010 [230]	Niezgodna interwencja
135.	Martinez 2012 [231]	Abstrakt
136.	Martinez-Ferez 2011 [232]	Abstrakt
137.	Maurer 2001 [233]	Praca poglądowa

L.p.	Autor	Przyczyna wykluczenia
138.	Mazdeh 2010 [234]	Niezgodny okres interwencji
139.	Mei 2006 [235]	Niezgodny okres interwencji
140.	Melanson 2010 [236]	Niezgodny okres interwencji
141.	Mendes 2011 [237]	Praca poglądowa
142.	Menon 2011 [238]	Niezgodna populacja
143.	Mesaros 2010 [239]	Abstrakt
144.	Mesaros 2012 [240]	Niezgodny okres interwencji
145.	Milanese 2003 [97]	Niezgodny okres interwencji
146.	Miller 2011 [241]	Niezgodny okres interwencji
147.	Miller 2003 [242]	Niezgodny okres interwencji
148.	Montalban 2009 [243]	Niezgodny populacja
149.	Morcos 2013 [244]	Abstrakt
150.	Morgen 2005 [245]	Niezgodny okres interwencji
151.	NCT01134627 [246]	Niezgodna interwencja
152.	NCT01247324 [247]	Niezgodna interwencja
153.	NCT01337427 [248]	Niezgodny okres interwencji
154.	NCT01412333 [249]	Niezgodna interwencja
155.	Nikfar 2010 [250]	Niezgodny okres interwencji
156.	Nikfar 2010 [251]	Niezgodny okres interwencji
157.	Nikfar 2010 [252]	Abstrakt
158.	Nikfar 2012 [253]	Abstrakt
159.	Nikfar 2013 [254]	Niezgodna metodyka
160.	O'Connor 2003 [255]	Niezgodna populacja
161.	O'Connor 2008 [256]	Abstrakt
162.	Oliver 2011 [257]	Niezgodny okres interwencji
163.	Onesti 2003 [258]	Niezgodny okres interwencji
164.	O'Rourke 2007 [259]	Niezgodny okres interwencji
165.	Palace 2010 [260]	Niezgodna populacja
166.	Paolicelli 2013 [261]	Niezgodna metodyka
167.	Patrucco 2010 [262]	Niezgodny język publikacji
168.	Patten 2002 [263]	Niezgodna populacja
169.	Patti 2010 [264]	Niezgodny okres interwencji
170.	Patti 2011 [265]	Niezgodny okres interwencji
171.	Patti 2012 [266]	Niezgodny okres interwencji (nie podano dokładnej informacji na temat okresu stosowania IFN)
172.	Paty 2002 [267]	Praca poglądowa
173.	Pereira 2012 [268]	Niezgodny okres interwencji

L.p.	Autor	Przyczyna wykluczenia
174.	Perini 2004 [269]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
175.	Plosker 2011 [270]	Niezdalna populacja
176.	Pokryszko-Dragan 2005 [271]	Niezdalny okres interwencji
177.	Porcel 2006 [272]	Niezdalna populacja
178.	Portaccio 2009 [273]	Niezdalne punkty końcowe
179.	Prosperini 2009 [274]	Niezdalny okres interwencji
180.	Pryse-Phillips 2002 [275]	Praca poglądowa
181.	Putzki 2009 [276]	Abstrakt
182.	Radulovic 2010 [277]	Abstrakt
183.	Reder 2010 [278]	Abstrakt
184.	Reder 2011 [279]	Abstrakt
185.	Reder 2012 [280]	Abstrakt
186.	Reder 2013 [281]	Abstrakt
187.	Richert 2000 [282]	Opis przypadku
188.	Rio 2009 [283]	Niezdalny okres interwencji
189.	Rio 2002 [284]	Niezdalny cel badania
190.	Rio 2005 [285]	Niezdalna populacja
191.	Rojas 2010 [286]	Niezdalna populacja
192.	Romeo 2011 [287]	Abstrakt
193.	Rudick 2001 [288]	Niezdalny okres interwencji
194.	Rudick 2005 [289]	Niezdalny okres interwencji
195.	Rudick 2010 [290]	Niezdalny okres interwencji
196.	Rudick 2011 [291]	Praca poglądowa
197.	Rudick 2011 [292]	Opracowanie wtórne
198.	Russo 2004 [293]	Niezdalny okres interwencji
199.	Salter 2013 [294]	Abstrakt
200.	Sanchez-Solino 2010 [295]	Abstrakt
201.	Sandberg-Wollheim 2010 [296]	Abstrakt
202.	Sandberg-Wollheim 2011 [91]	Opracowanie wtórne
203.	Sandberg-Wollheim 2011 [297]	Niezdalna populacja
204.	Saussele 2009 [298]	Abstrakt
205.	Schreiber 2013 [299]	Abstrakt
206.	Scolding 2010 [300]	Typ publikacji: komentarz
207.	Shahkarami 2012 [301]	Niezdalna metodyka
208.	Sharrack 2012 [302]	Abstrakt
209.	Shirani 2013 [303]	Typ publikacji: komentarz/opinia
210.	Siddiqui 2005 [304]	Niezdalna populacja



L.p.	Autor	Przyczyna wykluczenia
211.	Siger 2011 [305]	Niezdgodny okres interwencji
212.	Singer 2009 [306]	Abstrakt
213.	Singer 2012 [307]	Niezdgodny okres interwencji
214.	Sorensen 2003 [308]	Niezdgodna metodyka
215.	Sorensen 2005 [309]	Niezdgodne punkty końcowe
216.	Sorensen 2010 [310]	Praca poglądowa
217.	Sormani 2009 [311]	Praca poglądowa
218.	Sormani 2010 [312]	Abstrakt
219.	Sormani 2012 [313]	Niezdgodna metodyka
220.	Steinberg 2010 [314]	Niezdgodny okres interwencji
221.	Strober 2010 [315]	Praca poglądowa
222.	Tedeholm 2010 [316]	Abstrakt
223.	Tenembaum 2010 [317]	Praca poglądowa
224.	Terecoasa 2011 [318]	Abstrakt
225.	Tilbery 2009 [319]	Niezdgodny język publikacji
226.	Tomassini 2006 [320]	Brak poszukiwanych punktów końcowych
227.	Traboulsee 2010 [321]	Abstrakt
228.	Tremlett 2004 [322]	Niezdgodny okres interwencji
229.	Trojano 2009 [323]	Niezdgodny okres interwencji
230.	Trojano 2009 [324]	Niezdgodny okres interwencji
231.	Turner 2003 [325]	Niezdgodna metodyka
232.	Uitdehaag 2010 [326]	Abstrakt
233.	Uitdehaag 2011 [96]	Niezdgodna metodyka
234.	Varoglu 2010 [327]	Niezdgodne punkty końcowe
235.	Vermersch 2005 [328]	Niezdgodna interwencja
236.	Vicente 2012 [329]	Niezdgodny język publikacji
237.	Werneck 2010 [330]	Niezdgodny okres interwencji
238.	Yeh 2011 [331]	Niezdgodna interwencja
239.	Zagmutt 2013 [332]	Abstrakt
240.	Zivadinov 2007 [333]	Niezdgodny okres interwencji
241.	Zivadinov 2012 [334]	Abstrakt