

**Interferon beta-1b (Betaferon®)
w leczeniu długoterminowym
postaci ustępująco-nawracającej
stwardnienia rozsianego**

Analiza kliniczna



Warszawa 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bayer Sp. z o.o.
Pharmaceuticals / Market Access
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, Poland

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	10
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	15
2 CEL ANALIZY	16
3 METODYKA	17
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	17
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	18
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	19
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	20
3.5 Metody syntezy danych.....	21
4 WYNIKI	23
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	23
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	23
4.2.1 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	26
4.2.2 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	26
4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	34
4.2.4 Opis populacji.....	37
4.2.5 Opis punktów końcowych	43
4.2.6 Skuteczność.....	45
4.2.6.1 Skuteczność interferonu beta-1b.....	45
4.2.6.1.1 Niepełnosprawność ruchowa wg skali EDSS	45
4.2.6.1.2 Progresja do wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.....	48
4.2.6.1.3 Częstość rzutów choroby	50
4.2.6.2 Skuteczność interferonu beta-1a.....	53
4.2.6.2.1 Niepełnosprawność ruchowa wg skali EDSS	53
4.2.6.2.2 Progresja do wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.....	57
4.2.6.2.3 Częstość rzutów choroby	59

4.2.6.2.4	Zmiany w obrazach rezonansu magnetycznego.....	62
4.2.6.3	Skuteczność interferonu beta	64
4.2.6.3.1	Niepełnosprawność ruchowa wg skali EDSS	64
4.2.6.3.2	Progresja do postaci wtórnie postępującej.....	67
4.2.6.3.3	Częstość rzutów choroby	69
4.2.6.3.4	Zmiany w obrazach rezonansu magnetycznego.....	71
4.2.6.4	Skuteczność octanu glatirameru.....	73
4.2.6.4.1	Niepełnosprawność ruchowa wg skali EDSS	73
4.2.6.4.2	Progresja do wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.....	80
4.2.6.4.3	Częstość rzutów choroby	82
4.2.6.4.4	Zmiany w obrazach rezonansu magnetycznego.....	86
4.2.7	Bezpieczeństwo	89
4.2.7.1	Interferon beta-1b	89
4.2.7.2	Interferon beta-1a.....	90
4.2.7.3	Interferon beta	93
4.2.7.4	Octan glatirameru	93
4.2.7.5	Informacje z URPL, FDA i EMA	94
5	OGRANICZENIA ANALIZY	95
6	DYSKUSJA	96
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	96
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	97
6.3	Wyniki innych analiz	100
7	WNIOSKI	102
8	ANEKS	103
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności leków stosowanych w I linii leczenia RRMS w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 21.02.2014.....	103
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności lekw stosowanych w I linii leczenia RRMS w bazie EMBASE na dzień 21.02.2014.....	105
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności leków stosowanych w I linii leczenia RRMS w bazie Cochrane na dzień 21.02.2014.....	106
8.4	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	108

8.5 Skala oceny jakości badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS): Wersja dla badań kohortowych.....	109
8.6 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 111	
8.7 Zestawienie zakwalifikowanych do przeglądu badań wtórnych dotyczących długoterminowej skuteczności interferonu beta-1b	114
8.8 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia	115
8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących interferonu beta-1b i komparatorów	116
8.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia 117	
8.11 Skala EDSS	119
8.12 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	121
SPIS TABEL.....	122
SPIS RYCIN.....	125
PIŚMIENNICTWO.....	126

SKRÓTY I AKRONIMY

bd	brak danych
GA	octan glatirameru (ang. <i>glatiramer acetate</i>)
im	domięśniowo (łac. <i>intramuscularis</i>)
IFN β	interferon beta
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LTFU	obserwacja długoterminowa (ang. <i>long-term follow-up</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MS	stwardnienie rozsiane (ang. <i>multiple sclerosis</i>)
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	współczynnik istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RRMS	ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
sc	podskórnice (łac. <i>subcutanae</i>)
SPMS	wtórnie-postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i>)
tiw	trzy razy w tygodniu

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Stwardnienie rozsiane (SM, łac. *Sclerosis multiplex*) jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), na którą wpływ mają zarówno czynniki egzogenne, środowiskowe jak i predyspozycje genetyczne. SM zaliczane jest do chorób autoimmunizacyjnych, spowodowanych odpowiedzią układu immunologicznego skierowaną przeciwko swoim antygenom, którymi w tym przypadku są składniki otoczki mielinowej. Ze względu na postępujący i przewlekły charakter choroby, prowadzący do niepełnosprawności pacjentów, stwardnienie rozsiane stanowi poważny problem społeczny.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena długoterminowej (co najmniej 6-letniej*) skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa interferonu beta-1b (Betaferon®) w porównaniu z interferonem beta-1a, octanem glatirameru lub brakiem leczenia w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b w długoterminowym (co najmniej 6-letnim*) leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (URPL, EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano zarówno badań bezpośrednio porównujących interferon beta-1b z interferonem beta-1a, octanem glatirameru, brakiem leczenia jak również badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, w których oceniane interwencje stosowano długoterminowo.

* Dotychczas leczenie w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego” (B.29) ograniczone jest do 60 miesięcy. Ministerstwo Zdrowia może rozważać całkowite zniesienie ograniczenia czasowego lub wydłużenie dozwolonego czasu o jakiś okres. W tym drugim przypadku, trudno wyobrazić sobie aby ktokolwiek był zainteresowany wydłużeniem Programu o mniej niż 1 rok. Czyli, realnie, najmniejsze wydłużenie, które może mieć miejsce to wydłużenie do 6 lat. W konsekwencji, aby decydent mógł podjąć racjonalną decyzję należy mu przedstawić wyniki leczenia w okresie co najmniej 6 lat. Badania z okresem leczenia od 5 do 6 lat, nie wnoszą żadnej wartości i nie poprawiają decyzji, bo z pewnością nie jest rozważane wydłużenie Programu o kilka miesięcy. Na potrzeby analizy, przyjęto założenie, że „leczenie długoterminowe” będzie rozumiane jako leczenie min. 6-letnie. W konsekwencji do analizy nie zakwalifikowało się szereg badań o pośrednim czasie terapii: O'Rourke 200750 (śr. 61 mies.), Rio 200654 (śr. 62,9 mies.), Rovaris 200755 (śr. 5,8 lat), Shirani 201264 (śr. 5,1 lat), Trojano 200669 (śr. 5,3 lat), czy Trojano 200770 (śr. 5,7 lat). Uwzględnienie tych badań stanowiłoby błąd systematyczny.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania do raportu włączono 13 badań opisanych w 19 publikacjach z czasopism recenzowanych. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących interferon beta-1b z innymi lekami stosowanymi w I linii leczenia RRMS. Do przeglądu zakwalifikowano 1 kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji (typ II C wg wytycznych AOTM), 1 badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (typ III B) i 11 badań opisowych (10 badań typu IV A i jedno badanie typu IV B). **Okres obserwacji wyniósł od 6 do 16 lat w badaniach interferonu beta-1b, od 8 do 15 lat w badaniach interferonu beta-1a, od 6 do 10 lat w badaniach interferonów beta (bez rozróżnienia na IFNb-1b i IFNb-1a) oraz od 6 do 22 lat w badaniach octanu glatirameru.**

Jakość badań nierandomizowanych, ale z grupami kontrolnymi została oceniona przy pomocy skali Newcastle-Ottawa Scale. W ocenie uwzględniono sposób doboru pacjentów, sposób oceny efektów zdrowotnych, występujące czynniki zakłócające dla badań kohortowych. Ocenie poddano dwa badania. Włączone badania charakteryzowały się umiarkowaną i dobrą jakością i otrzymały średnio 6,5 punktów na 9. Obniżenie punktacji w obu badaniach wynikało z braku zaślepienia, z niereprezentatywności grupy kontrolnej, braku zaślepienia oraz braku informacji dotyczącej odsetka populacji, u której oceniane były efekty zdrowotne.

Zakres punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie określono na podstawie kryteriów oceny skuteczności leczenia w ramach aktualnego programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”. W ramach analizy przyjęto szersze, ogólne definicje poszczególnych punktów końcowych skuteczności względem Programu leczenia stwardnienia rozsianego.

Wobec powyższego skuteczność interferonu beta-1b i komparatorów oceniono na podstawie punktów końcowych dotyczących: częstości rzutu choroby, stopnia niepełnosprawności ruchowej ocenianej wg rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS), progresji do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego, zmian widocznych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym w sekwencji T2 oraz po wzmocnieniu gadolinem (Gd+). Długoterminowe bezpieczeństwo oceniano na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na niejednorodność włączonych badań pod względem czasu obserwacji, czasu ekspozycji na poszczególne leki, definicje punktów końcowych i grupy w których oceniano efekty zdrowotne nie kumulowano wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla interferonu beta-1b i komparatorów. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej.

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1b: 1 kontrolowane badanie IFNb-1b vs IFNb-1a bez randomizacji, N=126; 3 badania opisowe, N=314. W poszczególnych badaniach okres obserwacji wyniósł od 6 do 16 lat.

Długookresowe leczenie interferonem beta-1b wiązało się ze:

- zmniejszeniem średniej rocznej częstości rzutów od 0,07 rzutu/rok do 0,41 rzutu/rok wśród leczonych IFNb-1b przez okres 6 lat. W dwóch badaniach wykazano istotne zmniejszenie średniej rocznej częstości rzutów względem wartości wyjściowej;
- brakiem istotnej różnicy w średniej częstości rzutów na koniec 6-letniej terapii IFNb-1b w porównaniu z IFNb-1a ($p=0,43$);
- mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia znacznej niepełnosprawności (co najmniej 6 punktów wg skali EDSS) w grupie pacjentów stosujących IFNb-1b przez okres $\geq 12,8$ roku w porównaniu z grupami stosującymi lek krócej (1,6-12,8 roku i $< 1,6$ roku); różnice między grupami nie były istotne statystycznie;
- brakiem istotnej różnicy w szansie wystąpienia zwiększenia, zmniejszenia lub braku zmiany stopnia niepełnosprawności wśród pacjentów leczonych przez 6 lat IFNb-1b w porównaniu z leczonymi IFNb-1a;
- brakiem istotnej różnicy w prawdopodobieństwie progresji do postaci wtórnie postępującej zarówno w porównaniu grup o różnym czasie ekspozycji na lek jak i w porównaniu IFNb-1a z IFNb-1b.

Długoterminowe stosowanie interferonu beta-1b wiązało się z występowaniem objawów grypopodobnych, gorączki, reakcji w miejscu podania leku, złego samopoczucia, bóli mięśniowych, zmęczenia. Podczas długotrwałego leczenia interferonem beta-1b nie odnotowano zdarzeń niepożądanych nie raportowanych w czasie krótkookresowych badań randomizowanych.

Długoterminowa skuteczność interferonu beta-1a: 2 badania opisowe dotyczące skuteczności N=504; 1 badanie opisowe dotyczące wyłącznie bezpieczeństwa; N=382. W poszczególnych badaniach okres obserwacji wyniósł od 8 do 15 lat.

Długoterminowe leczenie interferonem beta-1a wiązało się z:

- zmniejszeniem średniej rocznej częstości rzutów do poziomu około 0,6 rzutu/rok, zarówno w grupie leczonej IFNb-1a 44 μg jak i IFNb-1a 22 μg w porównaniu z grupą z odroczonej leczeniem (odpowiednio $p=0,014$ i $p < 0,001$);
- istotnie większym prawdopodobieństwem braku rzutu choroby w porównaniu z grupą z odroczonej leczeniem ($p=0,027$);
- istotnie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia 4, 6 i 7 pkt. wg skali EDSS w porównaniu z pacjentami aktualnie nie leczonymi IFNb-1a (odpowiednio $p=0,018$, $p=0,001$, $0,002$);
- istotnie mniejszą średnią końcową liczbą punktów EDSS oraz średnią zmianą liczby punktów EDSS względem stanu początkowego w grupie aktualnie stosujących IFNb-1a w porównaniu z pacjentami aktualnie nie leczonymi IFNb-1a ($p=0,011$ w obu przypadkach).

Długoterminowe stosowanie interferonu beta-1a było dobrze tolerowane i wiązało się przede wszystkim z zaburzeniami w miejscu podania leku, objawami grypopodobnymi, bólami głowy, bólem mięśni i objawami przeziębienia. Najczęstszą przyczyną rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych były objawy grypopodobne. Podczas długoterminowego stosowania IFNb-1a nie stwierdzono występowania nowych, nie odnotowanych wcześniej zdarzeń niepożądanych.

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo interferonów beta (bez rozróżnienia na IFNb-1b i IFNb-1a): 1 badania obserwacyjne z grupą kontrolną, N=419; 2 badania opisowe, N=129. W poszczególnych badaniach okres obserwacji wyniósł od 6 do 10 lat.

Długoterminowe leczenie interferonami beta wiązało się z:

- istotnym zmniejszeniem rocznej częstości rzutów do poziomu 0,67 rzutów/rok względem wartości początkowej ($p=0,01$);
- zwiększeniem średniej liczby punktów wg skali EDSS na koniec okresu obserwacji względem poziomu wyjściowego. W europejskim badaniu obserwacyjnym prawdopodobieństwo osiągnięcia 4 i 6 punktów wg skali EDSS i progresji do postaci wtórnie postępującej była istotnie mniejsza w grupie leczonych interferonami beta w porównaniu z chorymi nie otrzymującymi terapii modyfikującej przebieg choroby;
- odsetkiem pacjentów, u których wystąpiła poprawa, stabilizacja lub pogorszenie niepełnosprawności na poziomie 15%, 45% i 40%.

Leczenie interferonami beta w różnych dawkach było dobrze tolerowane podczas leczenia długoterminowego a większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym stopniu nasilenia.

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo octanu glatirameru: 3 badania opisowe, N=359. W poszczególnych badaniach okres obserwacji wyniósł od 6 do 22 lat.

Długoterminowe leczenie octanem glatirameru wiązało się z:

- zmniejszeniem rocznej częstości rzutów w porównaniu z poziomem wyjściowym od 0,10 rzutów/rok w całej kohorcie pacjentów poddanych obserwacji do 22 lat do 0,56 rzutów/rok w kohorcie pacjentów wycofanych z leczenia octanem glatirameru podczas 15-letniej obserwacji;
- brakiem istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie szansy wystąpienia poprawy, pogorszenia lub stabilizacji liczby punktów wg skali EDSS;
- zwiększeniem końcowej liczby punktów wg EDSS względem stanu początkowego przed leczeniem. W jednym z badań, długoterminowe stosowanie octanu glatirameru wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem progresji do postaci wtórnie postępującej w czasie 15-letniego okresu obserwacji wśród pa-

pacjentów kontynuujących leczenie w porównaniu z wycofanymi z leczenia octanem glatiramery (p=0,004).

Stosowanie octanu glatiramery było bezpieczne i dobrze tolerowane. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu podania takie jak bolesność, zaczerwienienie, obrzęk i świąd oraz objawy związane z natychmiastową reakcją po wstrzyknięciu o łagodnym nasileniu (np. rozszerzenie naczyń krwionośnych, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, tachykardia, duszność). Nie stwierdzono występowania zdarzeń niepożądanych zależnych od czasu stosowania leku.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Wyniki innych analiz

W badaniu dotyczącym populacji pediatrycznej oceniono skuteczność długoterminowego (do 7,7 roku) leczenia interferonami beta lub octanem glatiramery dzieci z RRMS, rozpoczynających terapię przed 16. rokiem życia. Podczas długoterminowego leczenia wiele chorych zmieniało terapię lub ją przerywało. Niemniej jednak średnia roczna częstość rzutów na koniec okresu obserwacji pozostawała na niskim poziomie (od 0,3 do 0,4 rzutów/rok w poszczególnych grupach). Niepełnosprawność ruchowa oceniona wg skali EDSS pozostawała na porównywalnym, niskim poziomie odnotowywanym przed leczeniem lub ulegała nieznacznemu pogorszeniu.

Wnioski

Skuteczność leczenia długoterminowego interferonem beta-1b rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego jest porównywalna z interferonem beta-1a i octanem glatiramery. Długotrwałe leczenie interferonem beta-1b wiąże się z zachowaniem niskiego rocznego wskaźnika rzutów choroby i zatrzymania postępu niepełnosprawności ruchowej oraz progresji choroby do postaci wtórnie postępującej u części pacjentów co wykazano w badaniach z okresem obserwacji sięgającym od 8 do 16 lat. Korzystny efekt zdrowotny stosowania interferonów beta wykazano w porównaniu z brakiem leczenia w badaniach trwających do 10 lat. Leczenie interferonem beta-1b w długim horyzoncie czasowym jest bezpieczne - wiąże się z występowaniem reakcji w miejscu podania leku i objawami grypopodobnymi. Podczas długotrwałego leczenia interferonem beta-1b, nie odnotowano żadnych nowych i nieprzewidzianych zdarzeń niepożądanych względem zdarzeń odnotowanych w badaniach randomizowanych. Należy podkreślić, że w każdym z odnalezionych badań leczenie interferonem beta-1b trwało dopóki przynosiło korzystny efekt zdrowotny dla pacjenta. Tym samym zasadnym wydaje się być zniesienie obecnego 5-letniego ograniczenia czasowego finansowania terapii stwardnienia rozsianego lekami I rzutu.

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument – Analiza problemu decyzyjnego.¹

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena długoterminowej (co najmniej 6-letniej[†]) skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa interferonu beta-1b (Betaferon®) w porównaniu z interferonem beta-1a, octanem glatirameru, brakiem leczenia w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

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

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego
Interwencja	interferon beta-1b stosowany długoterminowo (przez co najmniej 6 lat [†])
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • interferon beta-1a stosowany długoterminowo • octan glatirameru stosowany długoterminowo • brak leczenia modyfikującego przebieg choroby
Wyniki zdrowotne	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rzuty choroby • niepełnosprawność ruchowa mierzona wg rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkego (EDSS) • progresja do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego • zmiany widoczne w obrazowaniu rezonansem magnetycznym w sekwencji T2 oraz po wzmocnieniu gadolinem <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach wszystkich zdarzeń niepożądanych.</p>

[†] Dotychczas leczenie w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego” (B.29) ograniczone jest do 60 miesięcy. Ministerstwo Zdrowia może rozważać całkowite zniesienie ograniczenia czasowego lub wydłużenie dozwolonego czasu o jakiś okres. W tym drugim przypadku, trudno wyobrazić sobie aby ktośkolwiek był zainteresowany wydłużeniem Programu o mniej niż 1 rok. Czyli, realnie, najmniejsze wydłużenie, które może mieć miejsce to wydłużenie do 6 lat. W konsekwencji, aby decydent mógł podjąć racjonalną decyzję należy mu przedstawić wyniki leczenia w okresie co najmniej 6 lat. Badania z okresem leczenia od 5 do 6 lat, nie wnoszą żadnej wartości i nie poprawiają decyzji, bo z pewnością nie jest rozważane wydłużenie Programu o kilka miesięcy. Na potrzeby analizy, przyjęto założenie, że „leczenie długoterminowe” będzie rozumiane jako leczenie min. 6-letnie. W konsekwencji do analizy nie zakwalifikowało się szereg badań o pośrednim czasie terapii: O'Rourke 2007⁵⁰ (śr. 61 mies.), Rio 2006⁵⁴ (śr. 62,9 mies.), Rovaris 2007⁵⁵ (śr. 5,8 lat), Shirani 2012⁶⁴ (śr. 5,1 lat), Trojano 2006⁶⁹ (śr. 5,3 lat), czy Trojano 2007⁷⁰ (śr. 5,7 lat). Uwzględnienie tych badań stanowiłoby błąd systematyczny.

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych dotyczących długoterminowej skuteczności interferonu beta-1b i komparatorów w leczeniu RRMS.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących interferonu beta-1b i komparatorów:

- MEDLINE (Ovid): 1966 –21.02.2014,
- EMBASE (Ovid): 1980 –21.02.2014,
- Cochrane Library: do 21.02.2014.

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

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
 - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
 - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
 - DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),

- FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych,

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (K.J.) a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

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

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 2). Poszukiwano zarówno badań bezpośrednio porównujących interferon beta-1b z interferonem beta-1a, octanem glatirameru lub brakiem leczenia jak również badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, w których oceniane interwencje stosowane były długoterminowo (przez co najmniej 6 lat). Sześcioletni okres leczenia przyjęty jako minimalny w kryteriach włączenia badań pozwala na ocenę efektów zdrowotnych terapii dłużej niż obecnie finansowana terapia przez NFZ w ramach programu "Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)" (5 lat).² Badania z okresem leczenia od 5 do 6 lat, nie wnoszą żadnej wartości i nie poprawią decyzji, bo z pewnością nie jest rozważane wydłużenie Programu o kilka miesięcy. Zakres punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie określono na podstawie kryteriów oceny skuteczności leczenia w ramach programu leczenia stwardnienia rozsianego.² W ramach analizy przyjęto szersze, ogólne definicje poszczególnych punktów końcowych skuteczności względem Programu leczenia stwardnienia rozsianego.

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Interferon beta-1a (Betaferon®) stosowany długoterminowo (co najmniej 6 lat)	niespełnienie kryteriów włączenia
Komparatory	Leki stosowane w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego: interferon beta-1a, octan glatirameru stosowane długoterminowo lub brak leczenia	niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	- rzuty choroby - niepełnosprawność ruchowa mierzona wg rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (EDSS) - progresja do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego - zmiany widoczne w obrazowaniu rezonansem magnetycznym w sekwencji T2 oraz po wzmocnieniu gadolinem	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, badania kliniczne bez randomizacji	opisy przypadków, artykuły przeglądowe i pogładowe
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) raporty badań klinicznych listy do redakcji
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.6) przez jednego z autorów opracowania (K.J.), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (D.G.), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań randomizowanych planowano oceniać przy użyciu skali Jadad (8.4). Badania obserwacyjne oceniono za pomocą skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS; patrz aneks 8.5) zgodnie z zaleceniami *Cochrane Nonrandomised Studies Methods Working Group*.. Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,

a prace dotyczące badań randomizowanych dodatkowo oceniano pod kątem:

- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

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

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

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

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzany był metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa interferonu be-

ta-1b zgodnie z zaleceniami QUOROM.³ Wykorzystywano program RevMan wersja 5.0.21.⁴ Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), zastosowano by model z efektami losowymi (*random effect*).

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano iloraz szans (*odds ratio, OR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). W przypadku, gdy badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji, obliczono by liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat, NNT*).

W odniesieniu do zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference, MD*) szacowano na podstawie wyekstrahowanych danych. W sytuacji braku odpowiednich danych nie przeprowadzano samodzielnych obliczeń a wynik przedstawiono za pierwotnymi publikacjami.

Jeżeli w publikacji porównano efekty zdrowotne przed i po leczeniu w tej samej grupie, wówczas wynik porównania przytaczano wg publikacji źródłowej i ewentualnie doliczano różnicę (Δ), jeżeli brak jej było w publikacji.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono wtórnych opracowań dotyczących długoterminowej skuteczności interferonu beta-1b w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

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

Poszukiwano zarówno badań bezpośrednio porównujących interferon beta-1b z interferonem beta-1a, octanem glatirameru lub brakiem leczenia jak również badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, w których oceniane interwencje stosowano długoterminowo, tj. przez okres co najmniej 6 lat.

W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których skuteczność leku oceniana była w co najmniej 6-letnim horyzoncie czasowym. Zidentyfikowano łącznie 19 prac opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych, przedstawiających wyniki 13 badań obserwacyjnych dotyczących leków stosowanych w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego:

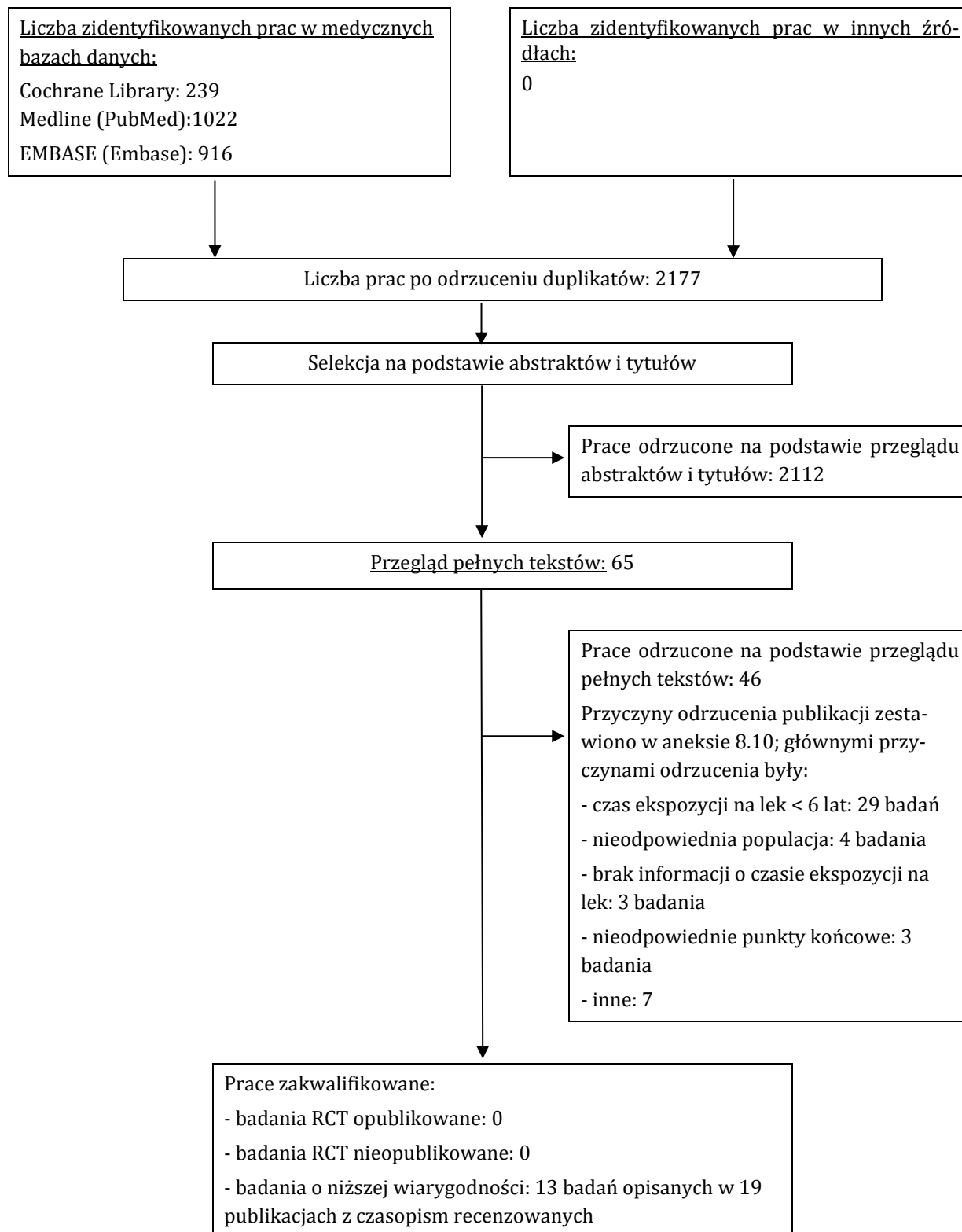
- 4 badania dotyczące interferonu beta-1a: długoterminowa obserwacja pacjentów pierwotnie włączonych do badania randomizowanego IFNB MS (Ebers 2010,⁵ Ebers 2009,⁶ Reder 2010⁷) oraz badania Bencesik 2006,⁹ Knobler 1993¹⁰ i Patti 2006¹¹ (badanie kontrolowane bez randomizacji);
- 3 badania dotyczące interferonu beta-1a w tym: długoterminowa obserwacja pacjentów pierwotnie włączonych do badania randomizowanego PRISMS (Kappos 2006¹²), długoterminowa obserwacja pacjentów pierwotnie włączonych do badania randomizowanego MSCRG (Bermel 2010¹³) i badanie Herndon 2005¹⁴;
- 3 badania dotyczące interferonów beta (bez rozróżnienia wyników na dotyczące IFNb-1b i IFNb-1a): Drulovic 2013,¹⁵ Chan 2011,¹⁶ Paolillo 2002¹⁷;
- 3 badania dotyczące octanu glatirameru: długoterminowa obserwacja pacjentów pierwotnie włączonych do badania Copolymer-1 (Ford 2010,¹⁹ Ford 2006,²⁰ Johnson 2005,²¹ Johnson 2003,²² Wolinsky 2001²³) oraz badania Boiko 2013²⁴ i Miller 2008.²⁵

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

Listę publikacji włączonych do analizy zamieszczono w aneksie 8.9, natomiast wykluczonych z analizy w aneksie 8.10.

Schemat kolejnych etapów selekcji publikacji przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących długoterminowej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa interferonu beta-1b w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (diagram PRISMA®).



4.2.1 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego

Pełną listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego zawarto aneksie 8.10.

4.2.2 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono długoterminowych, randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b oraz pozostałych leków stosowanych w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1b, interferonu beta-1a i octanu glatirameru oceniono w:

- 1 kontrolowanej próbie klinicznej bez randomizacji, porównującej skuteczność IFNb-1b i IFNb-1a (II C wg AOTM; Patti 2006)
- 1 prospektywnym badaniu kohortowym z równoczesową grupą kontrolną (III B, Drulovic 2013).
- 11 badaniach będących serią przypadków w tym: 10 badań pretest/posttest (IV A; 4 badania dotyczące długoterminowej obserwacji pacjentów zrandomizowanych do randomizowanych prób klinicznych IFNB MS, PRISMS, MSCRG, Copolymer-1 oraz badania Bencsik 2006, Knobler 1993, Herndon 2005, Paolillo 2002, Boiko 2013, Miller 2008) i 1 badanie posttest (IV B; Chan 2011).

Do wszystkich badań włączano pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Większość włączonych badań to badania wieloośrodkowe z wyjątkiem badań Drulovic 2013, Chan 2011, Paolillo 2002, Boiko 2013. W badaniach Bencsik 2006, ASSURANCE, Miller 2008 nie podano liczby ośrodków biorących udział w badaniu. Większość badań przeprowadzono w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i w Europie. Po jednym badaniu przeprowadzono w Chinach i Rosji. Liczba pacjentów włączonych do poszczególnych badań wahała się od 18 w badaniu Knobler 1993 do 419 w badaniu Drulovic 2013. Średni czas ekspozycji na lek różnił się pomiędzy poszczególnymi badaniami i wyniósł od 6 lat w 4 badaniach (Bencsik 2006, Knobler 1993, Patti 2006 i Paolillo 2002) do 15,2 roku (mediana) w grupie pacjentów kontynuujących leczenie octanem glatirameru w badaniu Miller 2008.

Do analizy włączono 4 badania będące długoterminową obserwacją pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badań:

- IFNB MS dotyczącego porównania IFNb-1b 50 µg, IFNb-1a 250 µg z placebo (Ebers 2010),
- PRISMS dotyczącego porównania IFNb-1a 22 µg, IFNb-1a 44 µg z placebo (Kappos 2006),
- MSCRG dotyczącego porównania IFNb-1a 30 µg z placebo (Bermel 2010),

- Copolymer-1 dotyczącego porównania octanu glatirameru 20 mg/dzień z placebo (Ford 2010).

Po zakończeniu randomizowanej fazy badania IFNB MS, pacjenci otrzymywali dowolny lek modyfikujący przebieg choroby zalecony przez lekarza. Efekty zdrowotne analizowano w grupach pacjentów w zależności od czasu ekspozycji na IFNb-1b w dawce 250 µg co drugi dzień podczas 16-letniego okresu obserwacji: < 10% (<1,6 roku), od 10 do 79% (1,6-12,8 roku) oraz ≥ 80% (≥ 12,8 roku).

Badanie PRISMS było randomizowaną próbą kliniczną trwającą 2 lata. Badanie przedłużono o kolejne 2 lata, podczas których pacjenci wcześniej otrzymujący placebo zostali rerandomizowani do grupy IFNb-1b 22 µg lub IFNb-1a 44 µg. Pacjenci, którzy zakończyli łączny 4-letni okres obserwacji mogli kontynuować leczenie IFNb-1a w sposób otwarty lub zaślepiiony przez kolejne dwa lata. Od zakończenia 6-letniego okresu obserwacji do wizyty w ramach badania obserwacji długoterminowej, pacjenci mogli otrzymywać każdy lek modyfikujący przebieg choroby lub brak leczenia. Wizyty w ramach badania obserwacji długoterminowej zaplanowano na 7 lub 8 rok od włączenia pacjentów do badania randomizowanego PRISMS. Wyniki skuteczności przedstawiono w grupach zgodnych z pierwotną randomizacją do badania, przy czym grupa pacjentów otrzymujących początkowo placebo stanowi populację z odroczonego leczeniem IFNb-1a. Ponadto wyniki przedstawiono w całej kohorcie pacjentów poddanych ocenie długoterminowej (kohorta LTFU – ang. *long-term follow-up*; N=382).

Badanie Bermel 2010 dotyczyło pacjentów, którzy zakończyli 104. tydzień obserwacji randomizowanego badania MSCRG. Po zakończeniu badania randomizowanego pacjenci mogli przyjmować dowolny lek modyfikujący przebieg choroby. Efekty zdrowotne po 15-letniej obserwacji długoterminowej porównano w grupie aktualnie stosujących IFNb-1a (N=56) z grupą kontrolną, którą stanowili pacjenci aktualnie nie stosujący leczenia IFNb-1a (N=66).

Badanie randomizowane, kontrolowane placebo Copolymer-1 trwało 2 lata po czym pacjenci mogli kontynuować leczenie w otwartej fazie przedłużonej, trwającej do 15 lat. Pacjenci pierwotnie zrandomizowani do grupy placebo w fazie przedłużonej otrzymali leczenie octanem glatirameru. Ocenę długoterminowego leczenia octanem glatirameru przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę octanu glatirameru. Efekty zdrowotne porównano w grupie pacjentów kontynuujących leczenie octanem glatirameru względem grupy wycofanych z leczenia octanem glatirameru.

Charakterystykę wszystkich badań włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego leków stosowanych w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji i ekspozycji na lek	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, (%)	Metoda badania wg opisu autorów publikacji	Metoda badania wg klasyfikacji AOTM
Badania dotyczące wyłącznie interferonu beta-1b									
Długoterminowa obserwacja pacjentów zrandomizowanych do badania IFNB Multiple Sclerosis Study Group (IFNB MS) (Ebers 2010, ⁵ Ebers 2009, ⁵ Reder 2010 ⁷)	11 ośrodków 2 kraje (Stany Zjednoczone i Kanada)	260 podczas 16-letniej obserwacji	Czas obserwacji 16-lat. Mediana czasu ekspozycji na IFNB-1b 250 µg w całej kohorcie od momentu rozpoczęcia badania randomizowanego: 7,9 roku.	Dorośli z RRMS	Po zakończeniu 2-letniego, randomizowanego badania IFNB MS, pacjenci otrzymywali dowolny lek modyfikujący przebieg choroby, zalecany przez lekarza.		30,1% podczas 16-letniej obserwacji	Odległa (do 16 lat) obserwacja pacjentów uczestniczących pierwotnie w randomizowanym badaniu klinicznym	Seria przypadków – badanie pre-test/posttest IV A wg AOTM
Bencsik 2006 ⁹	bd 1 kraj (Węgry)	36	Czas obserwacji i ekspozycji na lek - 6 lat.	Dorośli z RRMS (94%) i RPMS	IFNB-1b ^{##} , N=36		22%	Długoterminowe badanie obserwacyjne.	Seria przypadków – badanie pre-test/posttest IV A wg AOTM

Interferon beta-1b (Betaferon®) w długoterminowym leczeniu RRMS. Analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji i ekspozycji na lek	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, (%)	Metoda badania wg opisu autorów publikacji	Metoda badania wg klasyfikacji AOTM
Knobler 1993 ¹⁰	3 ośrodki 1 kraj (Stany Zjednoczone)	18**	Czas obserwacji i ekspozycji na lek - 6 lat.	Dorośli z RRMS	IFNb-1b 250 µg, N=18 (w tym 4 pacjentów otrzymujących placebo przez 36 mies. w fazie randomizowanej badania, pozostali pacjenci otrzymywali IFNb-1b od momentu inicjacji badania)		40% [^]	Faza przedłużona badania randomizowanego	Faza przedłużona badania randomizowanego (badania klinicznego II fazy), prowadzona metodą otwartą IV A
Patti 2006 ¹¹	2 ośrodki 1 kraj (Włochy)	126	Czas obserwacji i ekspozycji na lek - 6 lat.	Dorośli z RRMS	IFNb-1b (sc, Betaferon), 250 µg co 2 dni N=64	IFNb-1a (im, Avonex), 30 µg/tydz., N=62	15%	Niezależne, otwarte, 6-letnie obserwacyjne badanie bez randomizacji przeprowadzone retrospektywnie dla pierwszych 3 lat i prospektywnie dla lat 4-6.	Kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (<i>clinical controlled trial</i> , CCT) II C wg AOTM
Badania dotyczące wyłącznie interferonu beta-1a									
Długoterminowa obserwacja pacjentów zrandomizowanych do badania PRISMS (Kappos 2006 ¹²)	19 ośrodków bd ^{††}	382	W czasie 8-letniej obserwacji średnia ekspozycja na lek wyniosła 2200 pacjentów-lat terapii IFNb-1a (średnio 6,8 lat); w momencie oceny (7-8 lat po randomizacji) 72% (N=275) nadal otrzymywało IFNb-1a.	Dorośli z RRMS	IFNb-1a, N=382 w tym: - IFNb-1a 44 µg sc tiw N=136, - IFNb-1a 22 µg sc tiw N=123 - pierwotnie zrandomizowani do placebo: IFNb-1a 44 µg sc tiw N=63 i IFNb-1a 22 µg sc tiw N= 60 (grupa odroczonego leczenia)		Nie dotyczy.	Długoterminowa obserwacja pacjentów zrandomizowanych do badania PRISMS.	Długookresowa obserwacja pacjentów uczestniczących pierwotnie w badaniu klinicznym Seria przypadków – badanie pre-test/posttest IV A wg AOTM

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji i ekspozycji na lek	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, (%)	Metoda badania wg opisu autorów publikacji	Metoda badania wg klasyfikacji AOTM
ASSURANCE Długoterminowa obserwacja pacjentów zrandomizowanych do badania Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) Bermel 2010 ¹³	bd	122	W czasie 15-letniej obserwacji mediana 13,3 roku wśród pacjentów leczonych aktualnie IFNb-1a. U pacjentów aktualnie nie leczonych IFNb-1a mediana ekspozycji na lek wyniosła 6,4 lat.	Dorośli z RRMS	Po zakończeniu 2-letniego, randomizowanego badania MSCRG, pacjenci otrzymywali dowolny lek modyfikujący przebieg choroby, zalecany przez lekarza. Pacjenci aktualnie leczeni IFNb-1a: N=56 Pacjenci aktualnie nie leczeni IFNb-1a: N=66		Nie dotyczy	Wieloośrodkowa, punktowa ocena (<i>single-time-point</i>) pacjentów pierwotnie włączonych do badania MSCRG przeprowadzona po 15 latach od rozpoczęcia badania randomizowanego.	Seria przypadków – badanie pre-test/posttest IV A wg AOTM
Herndon 2005 ^{14*}	6 ośrodków 1 kraj (Stany Zjednoczone)	382	Okres obserwacji do 8 lat. Czas leczenia grupa pierwotnie zrandomizowanych do IFNb-1a w ramach badania MSCRG: do 8 lat (N=83/115, 72%) Grupa pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do placebo lub leczonych wcześniej IFNb-1b: do 6 lat (N=158/267, 59%).	Dorośli z RRMS	IFNb-1a 30 µg raz na tydzień, N= 382, w tym: - pacjenci pierwotnie zrandomizowani do grupy IFNb-1a w ramach badania MSCRG: N=115 - pacjenci pierwotnie zrandomizowani do placebo w ramach badania MSCRG: N=103 - pozostali, N=164: leczeni wcześniej IFNb-1b N=140, nie leczeni wcześniej IFNb, N=24		28%	Faza przedłużona badania klinicznego o charakterze otwartym.	Seria przypadków – badanie pre-test/posttest. IV A wg AOTM
Badania dotyczące interferonu beta, w których skumulowano wyniki bez względu na stosowany lek lub nie rozróżniono w publikacji rodzaju stosowanego produktu IFNb									

Interferon beta-1b (Betaferon®) w długoterminowym leczeniu RRMS. Analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji i ekspozycji na lek	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, (%)	Metoda badania wg opisu autorów publikacji	Metoda badania wg klasyfikacji AOTM
Drulovic 2013 ¹⁵	1 ośrodek 1 kraj (Serbia)	419	Czas obserwacji i leczenia - 7 lat.	Dorośli z RRMS	IFNb-1a 44 µg, N=133 IFNb-1b 250 µg, N=103	brak leczenia, N=183	Bd	Badanie obserwacyjne z równoczesną grupą kontrolną	Prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną III B wg AOTM
Chan 2011 ¹⁶	1 ośrodek 1 kraj (Chiny)	61	Okres obserwacji co najmniej 10 lat. Średni czas leczenia IFNb [†] 7,8 roku w grupie pacjentów stosujących lek po wystąpieniu objawów choroby	Dorośli z RRMS, u których choroba trwała ≤ 10 lat	Przed rejestracją IFNb pacjenci stosowali azatioprynę 1-2,5 mg/kg dziennie. IFNb był rekomendowany wszystkim pacjentom po wprowadzeniu leku na rynek. Leki stosowane w analizowanej kohorcie pacjentów: - IFNb [†] , N=22 - azatiopryna, N=18 - azatiopryna a następnie IFNb, N=4 - pozostali ^{^^} , N=17	Nie dotyczy	Badanie retrospektywne pacjentów z co najmniej 10-letnim okresem obserwacji.	Seria przypadków – badanie posttest IV B wg AOTM	
Paolillo 2002 ¹⁷	1 ośrodek ¹⁸ 1 kraj (Włochy)	68	Czas obserwacji i czasu leczenia - 6 lat.	Dorośli z RRMS	IFNb-1a (11 µg lub 33 µg) przez 2 lata. Ze względu na małą dostępność leku przed rejestracją terapię IFNb-1a 33 µg 3 razy w tygodniu kontynuowało 16 pacjentów, a pozostali przeszli na leczenie IFNb-1b w dawce 250 µg sc 3 razy w tygodniu.		16,1%	Przedłużona faza krótkoterminowego, otwartego badania randomizowanego.	Seria przypadków – badanie pretest/posttest IV A wg AOTM
Badania dotyczące octanu glatirameru									

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji i ekspozycji na lek	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, (%)	Metoda badania wg opisu autorów publikacji	Metoda badania wg klasyfikacji AOTM
Długoterminowa obserwacja pacjentów włączonych do badania Copolymer-1 (Ford 2010, ¹⁹ Ford 2006, ²⁰ Johnson 2005, ²¹ Johnson 2003, ²² Wolinsky 2001 ²³)	11 ośrodków 1 kraj (Stany Zjednoczone)	232 [†]	W czasie 15-letniego okresu obserwacji średni czas ekspozycji wśród wszystkich pacjentów (kohorta mITT) wyniósł 8,6 roku, w tym: - wśród pacjentów nadal leczonych GA – 13,6 roku, - wśród pacjentów, którzy przegrali badanie – 4,8 roku.	Dorośli z RRMS	Octan glatirameru 20 mg/dzień, N=232 (kohorta mITT [†]) w tym: - kontynuujący leczenie octanem glatirameru, N=101 [†] - wycofani z leczenia octanem glatirameru. N=131		43% i 56% po odpowiednio 10 i 15 latach od rozpoczęcia fazy przedłużonej ^{19,20}	Długoterminowa obserwacja pacjentów włączonych do badania Copolymer-1.	Długookresowa obserwacja pacjentów uczestniczących pierwotnie w badaniu klinicznym Seria przypadków – badanie pre-test/posttest IV A wg AOTM
Boiko 2013 ²⁴	1 ośrodek 1 kraj (Rosja)	74	Podczas 10-letniej obserwacji 90,5% pacjentów leczonych było stale octanem glatirameru.	Dorośli pacjenci z RRMS	Octan glatirameru 20 mg/dzień, N=74		Nie dotyczy.	Długoterminowe, 10-letnie badanie obserwacyjne.	Seria przypadków – badanie pre-test/posttest IV A wg AOTM
Miller 2008 ²⁵	bd 1 kraj (Stany Zjednoczone)	46	Podczas 22-letniego okresu obserwacji mediana czasu ekspozycji w całej populacji wyniosła 12 lat w tym wśród pacjentów kontynuujących leczenie GA 15,2 roku i 3,5 roku wśród pacjentów, którzy przegrali leczenie GA.	Dorośli pacjenci z RRMS	Pacjenci kontynuujący leczenie octanem glatirameru 20 mg/dzień, N=18	Pacjenci, którzy przegrali leczenie octanem glatirameru 20 mg/dzień, N=28	61%	Badanie otwarte z obserwacją sięgającą 22 lat. Część pacjentów kontynuowała leczenie rozpoczęte w ramach randomizowanego badania klinicznego.	Seria przypadków – badanie pre-test/posttest IV A wg AOTM

Interferon beta-1b (Betaferon®) w długoterminowym leczeniu RRMS. Analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji i ekspozycji na lek	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, (%)	Metoda badania wg opisu autorów publikacji	Metoda badania wg klasyfikacji AOTM
<p>‡ w publikacji nie podano informacji o dawkowaniu interferonu beta-1b</p> <p>** liczba pacjentów kontynuujących leczenie interferonem beta-1b po 6 latach od inicjacji badania</p> <p>‡ badanie dotyczące wyłącznie bezpieczeństwa i immunogenności</p> <p>^ w stosunku do wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania (N=30)</p> <p>^^ w tym dwóch pacjentów stosujących IFNb przez krótki okres; żaden z pacjentów nie otrzymywał octanu glatirameru, dożylnych immunoglobulin, alemtuzumabu, rituksimabu lub cyklofosfamidu.</p> <p>† w publikacji nie sprecyzowano postaci, produktu i dawkowania IFNb</p> <p>‡ w publikacji nie podano informacji dotyczącej lokalizacji ośrodków. W badaniu brały udział ośrodki, które uczestniczyły w ramach randomizowanej fazy badania PRISMS.</p> <p>‡ jeden pacjent przerwał leczenie po otrzymaniu co najmniej jednej dawki octanu glatirameru, ale przed oceną neurologiczną; z tego powodu pacjent został wykluczony z analizy</p>									

4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badań nierandomizowanych, ale z grupami kontrolnymi (kontrolowanych prób klinicznych bez randomizacji, badań kohortowych, badań kliniczno-kontrolnych), została oceniona przy pomocy skali Newcastle-Ottawa Scale. W ocenie uwzględniono sposób doboru pacjentów, sposób oceny efektów zdrowotnych, występujące czynniki zakłócające dla badań kohortowych (patrz aneks 8.4).

Wobec powyższego ocenie poddano dwa badania: Patti 2006 (II C wg klasyfikacji AOTM) oraz badanie Drulovic 2013 (III B wg klasyfikacji AOTM). Włączone badania charakteryzowały się umiarkowaną i dobrą jakością i otrzymały po 5 i 8 punktów na 9 możliwych odpowiednio dla badania Drulovic i Patti 2006 (Tab. 6). Obniżenie punktacji w obu badaniach wynikało z braku zaślepienia oceniających i dodatkowo w badaniu Drulovic 2013 z niereprezentatywności grupy kontrolnej oraz braku informacji dotyczącej odsetka populacji, u której oceniane były efekty zdrowotne (Tab. 5).

Tab. 5. Jakość badań obserwacyjnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.

Pytanie	Drulovic 2013		Patti 2006	
1 Dobór pacjentów	C	Wyselekcjonowana grupa osób o większej aktywności choroby niż w grupie kontrolnej.	A ✱	Reprezentatywna grupa pacjentów z SM, kwalifikujących się do terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby w SM.
2 Dobór pacjentów	A ✱	Dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji.	A ✱	Dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji.
3 Dobór pacjentów	A ✱	Wiarygodna dokumentacja medyczna.	A ✱	Wiarygodna dokumentacja medyczna.
4 Dobór pacjentów	A ✱	Tak.	A ✱	Tak.

Pytanie	Drulovic 2013		Patti 2006	
Czynniki zakłócające 1	B *	Grupa kontrolna identyczna pod względem wyjściowego EDSS oraz czasu trwania SM, ale o mniejszej aktywności choroby (mniejszej liczbie rzutów w trakcie ostatniego roku przed pierwszą wizytą).	A, B **	Grupa kontrolna identyczna pod względem wyjściowego EDSS, czasu trwania choroby oraz stopnia aktywności choroby.
Ocena efektów zdrowotnych 1	D	Ocena lekarska, ale bez zaślepienia co do leku.	D	Ocena lekarska, ale bez zaślepienia co do leku.
Ocena efektów zdrowotnych 2	A *	Tak. Kilka lat.	A *	Tak. Kilka lat.
Ocena efektów zdrowotnych 3	D	Nie podano.	B *	Niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie > 90 %.

Tab. 6. Podsumowanie oceny Jakości badań obserwacyjnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.

Badanie	Dobór pacjentów	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych
Drulovic 2013	***	*	*
Patti 2006	****	**	**

4.2.4 Opis populacji

W Tab. 7 poniżej zestawiono kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego. Charakterystykę pacjentów włączonych do poszczególnych badań zestawiono w Tab. 8.

Do wszystkich badań włączano pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. W większości badań kryteria kwalifikacji zakładały, że w momencie włączenia pacjenci mieli co najwyżej 5 lub 5,5 punktów w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej EDSS. Do długookresowych badań obserwacyjnych IFNB MS, PRISMS, MSCRG, Copolymer-1 kwalifikowano pacjentów, wcześniej włączonych do randomizowanych faz tych badań. Nie stosowano wówczas specyficznych kryteriów wyłączenia.

Średnia wieku pacjentów włączonych do wszystkich badań była zbliżona i wyniosła około 35 lat. W większości badań ponad połowę stanowiły kobiety (średnio 71%). Średni czas trwania choroby w momencie kwalifikacji do badania różnił się pomiędzy badaniami i wyniósł od 5 lat w badaniach Bencsik 2006 i Paollilo 2002 do 11 lat w grupie leczonych IFNB w badaniu Drulovic 2013. Średnia liczba punktów wg skali EDSS wahała się od 1,8 w badaniu Drulovic 2013 w grupie nie leczonych IFNB w badaniu do 3,3 w badaniu Miller 2008 w grupie pacjentów, którzy przegrali leczenie octanem glatirameru. Roczny wskaźnik rzutów choroby w poszczególnych badaniach wyniósł od 0,5 w badaniu Drulovic 2013 w grupie nie leczonych IFNB do 3,1 w badaniu Miller 2008 w grupie pacjentów kontynuujących leczenie octanem glatirameru.

Tab. 7. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w I linii leczenia RRMS.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Badania dotyczące interferonu beta-1b		
IFNB MS (Ebers 2010, Ebers 2009)	- pacjenci z RRMS zrandomizowani do badania IFNB MS	- w badaniu nie stosowano specyficznych kryteriów wyłączenia
Bencsik 2006	- rzutowo-remisyjna lub postępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego - punktacja w skali EDSS w momencie kwalifikacji w zakresie 0-5,5 - wiek 18-50 lat - co najmniej dwa rzuty w przeciągu 2 lat lub jeden rzut z utrwalonymi objawami mózdzkowymi	- bd

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Knobler 1993	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-50 lat - klinicznie potwierdzona rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego - co najmniej dwa rzuty choroby w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania - punktacja w skali EDSS w momencie randomizacji w zakresie 0-5,5 	-bd
Patti 2006	<ul style="list-style-type: none"> - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego - stabilność kliniczna przez co najmniej 4 tyg. przed inicjacją leczenia 	- stosowanie wcześniej terapii immunosupresyjnej
Drulovic 2013	<ul style="list-style-type: none"> - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego wg kryteriów McDonalda - punktacja w skali EDSS w momencie kwalifikacji w zakresie 0-3,5 - co najmniej dwa rzuty w przeciągu dwóch lat przed kwalifikacją - wiek \geq 18 lat 	- bd
Chan 2011	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z rzutowo-remisywną postacią stwardnienia rozsianego, trwającą co najmniej 10 lat 	<ul style="list-style-type: none"> - zapalenie nerwów wzrokowych - pierwotnie-postępująca postać stwardnienia rozsianego - nie potwierdzona diagnoza choroby - choroba trwająca < 10 lat - pacjenci z innych grup etnicznych
Paolillo 2002*	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 15-45 lat - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego - czas trwania choroby < 10 lat - punktacja w skali EDSS w momencie kwalifikacji w zakresie 1-5 - co najmniej dwa rzuty choroby w przeciągu dwóch lat przed kwalifikacją do badania 	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w trakcie rzutu choroby lub leczenia kortykosteroidami w przeciągu trzech mies. lub lekami immunosupresyjnymi w przeciągu 12 mies. - współwystępowanie innych chorób neurologicznych lub psychiatrycznych - ciąża - brak zgodny na stosowanie środków antykoncepcyjnych
Badania dotyczące interferonu beta-1a		
PRISMS (Kappos 2006)	<ul style="list-style-type: none"> - wszyscy pacjenci uprzednio zrandomizowani do badania PRISMS 	- brak specyficznych kryteriów wyłączenia
ASSURANCE (Bermel 2010)	<ul style="list-style-type: none"> - wszyscy pacjenci uprzednio zrandomizowani do badania MSCRG, którzy zakończyli 104 tydz. obserwacji 	- brak specyficznych kryteriów wyłączenia

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Herndon 2005 (Herndon 1999 ²⁶)	Pacjenci włączeni wcześniej do badania randomizowanego MSCRG: - brak stałych redukcji dawki IFNb-1a lub przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych z grupy z IFNb-1a Pacjenci nie uczestniczący wcześniej w randomizowanym badaniu MSCRG: - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego - co najmniej jeden rzut choroby w przeciągu 2 lat przy jednoczesnym leczeniu IFNb-1b przez co najmniej 4 tyg. - co najmniej jeden rzut w przeciągu dwóch lat u pacjentów nie leczonych wcześniej żadnym preparatem IFNb	- przewlekła-postępująca postać stwardnienia rozsianego - jakiegokolwiek inne choroby współistniejące, które zaburzają funkcjonowanie organów wewnętrznych
Badania dotyczące octanu glatirameru		
Copolymer-1 (Ford 2010, Ford 2006)	- wszyscy pacjenci uprzednio zrandomizowani do badania Copolymer-1	- brak specyficznych kryteriów wyłączenia
Boiko 2013	- rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego - co najmniej 2 rzuty w wywiadzie w przeciągu dwóch lat przed kwalifikacją do leczenia - punktacja w skali EDSS w momencie kwalifikacji w zakresie 1,5-5	- bd
Miller 2008	- chorzy z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, bez względu na wiek - stopień niepełnosprawności lub historia leczenia pozwalająca na włączenie do programu leczenia niezarejestrowanego leku	- bd
* w publikacji Paolillo 2002 nie podano informacji dotyczących kryteriów włączenia i wyłączenia do badania. Szczegółowe kryteria pochodzą z publikacji Pozzilli 1996 ¹⁸ , dotyczące krótkoterminowej fazy randomizowanej badania.		

Tab. 8. Porównanie charakterystyki pacjentów w momencie kwalifikacji do poszczególnych badań włączonych do przeglądu.

Badanie	Grupa	N	Odsetek kobiet % (n)	Wiek lata (SD)	Czas trwania choroby lata (SD)	Roczny wskaźnik rzutów (SD)	Liczba punktów wg skali EDSS, liczba (SD)
Badania interferonu beta-1b							
IFNB MS (Ebers 2010)	pierwotnie zrandomizowani do grupy placebo	79	71% (56)	35,5 (6,9)	7,86 (6,3)	1,70 (0,71) [†]	2,85 (1,29)
	pierwotnie zrandomizowani do grupy placebo	85	69% (59)	35,6 (8,3)	7,97 (6,6)	1,64 (0,71) [†]	2,82 (1,35)
	pierwotnie zrandomizowani do grupy placebo	96	67% (64)	35,0 (6,9)	8,19 (5,7)	1,69 (0,87) [†]	2,99 (1,34)
	stosujący IFNb-1b przez <10% czasu obserwacji**	70	71% (50)	35,7 (7,9)	8,38 (6,2)	1,59 (0,61) [†]	2,95 (1,28)
	stosujący IFNb-1b 10%-79% czasu obserwacji**	162	69% (111)	35,2 (7,2)	7,70 (6,3)	1,69 (0,61) [†]	2,85 (1,38)
	stosujący IFNb-1b ≥80% czasu obserwacji**	28	64% (18)	35,2 (6,9)	8,97 (5,5)	1,80 (0,81) [†]	2,96 (1,09)
Bencsik 2006	IFNb-1b	36	1:26 [^]	36,0 (8,0)	5,0 (4,0)	1,29 (0,32)	2,0 (1,2)
Patti 2006	IFNb-1b	64	59% (38)	36,3 (7,7)	5,9 (6,3)	1,31 (bd)	2,4 (1,0)
	IFNb-1a	62	58% (36)	36,8 (7,3)	5,8 (6,0)	1,31 (bd)	2,2 (0,9)
Drulovic 2013	IFNb-1b i IFNb-1a	236	71% (167)	31,1 (7,7)	11,1 (5,0)	1,6 (0,9) [§]	1,9 (0,8)
	nie leczeni	183	71% (129)	32,2 (8,5)	10,7 (5,7)	0,5 (0,7) [§]	1,8 (0,7)
Chan 2011	Pacjenci z RRMS trwającym ≥ 10 lat	61	75% (46)	25,9 (12-50) [‡]	20,6 (10-33)	-	-
Paollilo 2002 ^{‡‡}	IFNb-1a/IFNb-1b	68	69% (47)	30,5 (7,3)	5,0 (7,3)	3,1 (1,3) ^{¶¶}	2,2 (0,9)
Knobler 1993	placebo [¶]	7	71% (5)	34,5 (bd)	7,0 (bd)	2,3 (bd) ^{¶¶}	3,1 (bd)

Interferon beta-1b (Betaferon®) w długoterminowym leczeniu RRMS. Analiza kliniczna

Badanie	Grupa	N	Odsetek kobiet % (n)	Wiek lata (SD)	Czas trwania choroby lata (SD)	Roczny wskaźnik rzutów (SD)	Liczba punktów wg skali EDSS, liczba (SD)
	6,25 µg IFNβ-1b [¶]	6	67% (4)	34,3 (bd)	6,2 (bd)	2,7 (bd) ^{¶¶}	2,8 (bd)
	125 µg IFNβ-1b [¶]	6	33% (2)	38,4 (bd)	8,2 (bd)	3,3 (bd) ^{¶¶}	4,0 (bd)
	250 µg IFNβ-1b [¶]	6	33% (2)	35,4 (bd)	4,2 (bd)	4,0 (bd) ^{¶¶}	2,7 (bd)
	500 µg IFNβ-1b [¶]	6	33% (2)	35,7 (bd)	7,3 (bd)	2,0 (bd) ^{¶¶}	2,9 (bd)
Badania interferonu beta-1a							
PRISMS (Kappos 2006)	IFNβ-1a	382	71% (272)	35,5 (bd) ^{††}	-	-	-
ASSURANCE (Bermel 2010)	aktualnie stosujący IFNβ-1a [¶]	56	80% (45)	36,4 (6,8)	6,6 (5,9)	1,1 (0,44)	2,1 (0,77)
	Aktualnie nie stosujący IFNβ-1a [¶]	66	76% (50)	35,3 (7,1)	5,7 (4,6)	1,2 (0,58)	2,4 (0,85)
Herndon 2005	pierwotnie zrandomizowani do placebo	103	72% (74)	40,8 (20-57)	10,6 (6,4)	-	-
	pierwotnie zrandomizowani do IFNβ-1a	115	77% (88)	40,4 (26-58)	10,6 (5,6)	-	-
	pozostali – stosujący wcześniej IFNβ-1b	140	74% (103)	39,7 (18-58)	9,0 (6,8)	-	-
	pozostali – nie stosujący wcześniej IFNβ	24	63% (15)	36,5 (20-50)	7,7 (6,2)	-	-
Badania octanu glatirameru							
Copolymer-1 (Ford 2006, Ford 2010)	octan glatirameru	232 (kohorta mITT)	73% (169)*	35,5 (6,4)*	8,3 (5,12)*	1,18 (0,83)*	2,8 (1,50)*
Boiko 2013	octan glatirameru	74	74% (55)	32,9 (0,8)	5,37 (0,44)	2,15 (0,06)	2,10 (0,10)

Badanie	Grupa	N	Odsetek kobiet % (n)	Wiek lata (SD)	Czas trwania choroby lata (SD)	Roczny wskaźnik rzutów (SD)	Liczba punktów wg skali EDSS, liczba (SD)
Miller 2008	pacjenci kontynuujący leczenia octanem glatirameru	18	78% (14)	33,5 (7,2)*	6,1 (4,0)*	3,1 (1,8)	2,6 (1,9)
	pacjenci, którzy przegrali leczenie octanem glatirameru	28	75% (21)	35,4 (10,5)*	8,0 (6,5)*	2,8 (1,1)	3,3 (1,7)
<p>* dotyczy momentu rozpoczęcia leczenia octanem glatirameru</p> <p>** prospektywnie zaplanowana analiza w podgrupach w zależności od czasu ekspozycji na IFNB-1b 250 µg w ciągu całego czasu obserwacji</p> <p>† częstość rzutów w przeciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania z randomizacją</p> <p>^ proporcja mężczyzn do kobiet wg publikacji źródłowej</p> <p>‡ wiek wystąpienia pierwszych objawów stwardnienia rozsianego</p> <p>§ na podstawie publikacji Pozzillo 1996</p> <p>¶ mediana</p> <p>§ liczba rzutów w ciągu roku przed włączeniem do badania</p> <p>¶ charakterystyka pacjentów w momencie włączenia do badania randomizowanego</p> <p>¶¶ liczba rzutów w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania</p>							

4.2.5 Opis punktów końcowych

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

Tab. 9. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Badania interferonu beta-1b		
IFNB MS (Ebers 2010, Ebers 2009)	Nie rozróżniono pierwszo i drugorzędowych punktów końcowych. Podczas badania oceniano: - złożony punkt końcowy: progresja niepełnosprawności do odpowiadająca ≥ 6 punktom wg skali EDSS lub konwersja do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego - stopień niepełnosprawności oceniany na ≥ 6 punktów wg skali EDSS - liczba zmian T1 i T2-zależnych w obrazie MRI, - liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI, - przeżycie całkowite.	
Bencsik 2006	- roczna częstość rzutów po 6 latach terapii	- zmiana wskaźnika progresji choroby po 6 latach leczenia, ocenianego na podstawie liczby punktów wg skali EDSS w stosunku do czasu trwania choroby
Knobler 1993	Nie sprecyzowano pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych; podczas badania oceniano następujące p.k.: - roczną częstość rzutów (ARR), - bezpieczeństwo terapii.	
Patti 2006	Nie sprecyzowano pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych; podczas badania oceniano następujące p.k.: - roczna częstość rzutów, - trwała progresja – zwiększenie o ≥ 1 pkt. Wg skali EDSS na dwóch kolejnych wizytach co ≥ 6 mies., - progresja do postaci wtórnie postępującej, - bezpieczeństwo terapii.	
Drulovic 2013	- czas do wystąpienia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego	- czas od stwierdzenia MS (pierwszego wystąpienia objawów choroby) do potwierdzonego i stałego pogorszenia niepełnosprawności odpowiadającej 4 i 6 punktom wg EDSS
Chan 2011	Nie rozróżniono pierwszo i drugorzędowych punktów końcowych. Podczas badania oceniano następujące p.k.: - progresja do postaci wtórnie postępującej, - odsetek pacjentów z poziomem niepełnosprawności ocenianym na 2, 4 i 6 punktów wg skali EDSS po 10 latach od wystąpienia objawów i podczas ostatniej wizyty.	

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Paolillo 2002	<p>Nie rozróżniono pierwszo i drugorzędowych punktów końcowych. Podczas badania oceniano następujące p.k.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość rzutów - poziom niepełnosprawności ruchowej oceniany wg skali EDSS i zmiana stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS - liczba zmian T1 i T2-zależnych w obrazie MRI, - liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI. 	
Badania dotyczące interferonu beta-1a		
PRISMS (Kappos 2006)	<p>W badaniu nie rozróżniono pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych. Podczas badania oceniano następujące p.k.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS, - progresja do postaci wtórnie-postępującej stwardnienia rozsianego - częstość rzutów - liczba zmian T2-zależnych w obrazie MRI, - objętość parenchymy mózgu, - bezpieczeństwo terapii. 	
ASSURANCE (Bermel 2010)	<p>W badaniu nie rozróżniono pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych. Podczas badania oceniano następujące p.k.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS, - ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36 i skali wizualno-analogowej VAS 	
Herndon 2005	<p>Nie rozróżniono pierwszo i drugorzędowych punktów końcowych. Podczas badania oceniano następujące p.k.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie przeciwciał neutralizujących, - bezpieczeństwo terapii. 	
Badania dotyczące octanu glatirameru		
Copolymer-1 (Ford 2006, Ford 2010)	<ul style="list-style-type: none"> - częstość rzutów, - zmiana stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS, - czas do wystąpienia 4, 6 i 8 punktów wg skali EDSS podczas terapii GA - bezpieczeństwo terapii. 	
Boiko 2013	<p>Nie sprecyzowano pierwszo i drugorzędowych punktów końcowych. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie następujących p.k.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - częstości rzutów ich nasilenia i czasu trwania, - zmiana stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS, - progresja do postaci wtórnie-postępującej, - bezpieczeństwa terapii. 	
Miller 2008	<p>Nie sprecyzowano pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych. Skuteczność oceniano na podstawie następujących p.k.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiany stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS co 6 mies., - częstości rzutów ich nasilenia, - bezpieczeństwa terapii. 	

4.2.6 Skuteczność

4.2.6.1 Skuteczność interferonu beta-1b

4.2.6.1.1 Niepełnosprawność ruchowa wg skali EDSS

Podczas 16-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania randomizowanego IFNB MS nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy grupą przyjmującą IFNb-1b przez co najmniej 80% czasu trwania badania (12,8 roku) w porównaniu zarówno z grupą chorych leczonych IFNb-1b do 10% czasu ($\leq 1,6$ roku) oraz do 10-79% czasu (1,6-12,8 roku) w szansie wystąpienia: liczby punktów wg EDSS ≥ 6 i złożonego punktu końcowego – EDSS ≥ 6 pkt. lub progresja do SPMS (Tab. 10).

W badaniu Patti 2006 w trakcie 6-letniego leczenia nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą stosujących IFNb-1b w porównaniu z grupą IFNb-1a pod względem szansy wystąpienia: zwiększenia, zmniejszenia lub braku zmiany stopnia niepełnosprawności ruchowej (Tab. 10). Średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS względem wartości początkowej przed leczeniem, nie różniła się istotnie pomiędzy grupami ($p=0,87$; Tab. 11).

Podczas badania Bencsik 2006 średnia liczba punktów w skali EDSS po 6-letnim leczeniu IFNb-1b była istotnie większa w porównaniu z wartością początkową, przed podjęciem leczenia ($p=0,01$; Tab. 11).

Tab. 10. Długoterminowa skuteczność interferonu beta-1b: punkty końcowe dotyczące stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	n	N	%	Komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Skuteczność IFNb-1b w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania IFNB MS												
IFNB MS (Ebers 2010)	EDSS \geq 6 pkt.	16 lat	IFNb-1b przez \geq 80% czasu	10	28	35,7	IFNb-1b przez < 10 % czasu	27	70	38,6	0,88 (0,36; 2,20) p=0,792	-
IFNB MS (Ebers 2010)	EDSS \geq 6 pkt.	16 lat	IFNb-1b przez \geq 80% czasu	8	28	28,6	IFNb-1b przez 10-79 % czasu	76	162	46,9	0,45 (0,19; 1,09) p=0,076	-
IFNB MS (Ebers 2010)	SPMS lub EDSS \geq 6 pkt.	16 lat	IFNb-1b przez \geq 80% czasu	11	28	39,3	IFNb-1b przez < 10 % czasu	35	70	50,0	0,65 (0,27; 1,58) p=0,339	-
IFNB MS (Ebers 2010)	SPMS lub EDSS \geq 6 pkt.	16 lat	IFNb-1b przez \geq 80% czasu	11	28	39,3	IFNb-1b przez 10-79 % czasu	94	162	58,0	0,47 (0,21; 1,06) p=0,070	-
Skuteczność IFB-1b w porównaniu z IFNb-1a w badaniu Patti 2006												
Patti 2006	zwiększenie liczby pkt. EDSS \geq 1	6 lat	IFNb-1b	23	64	36,4	IFNb-1a	24	62	38,5	0,89 (0,43; 1,83) p=0,748	-

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	n	N	%	Komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Patti 2006	zmniejszenie o ≤ 1 pkt. lub brak zmiany liczby pkt. EDSS	6 lat	IFNb-1b	41	64	63,6	IFNb-1a	38	62	61,5	1,13 (0,55; 2,32) p=0,748	

Tab. 11. Skuteczność długoterminowa interferonu beta-1b: stopień niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyniku: średnia różnica.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	Średnia	SD	N	Komparator	Średnia	SD	N	MD (95%CI) p	różnica p*
Skuteczność IFNb-1b w porównaniu z IFNb-1a w badaniu Patti 2006												
Patti 2006	średnia zmiana liczby pkt. w skali EDSS względem wartości początkowej	6 lat	IFNb-1b	0,97	1,47	64	IFNb-1a	1,01	1,35	62	-0,04 (-0,53; 0,45) p=0,87	-
Skuteczność IFNb-1b w badaniu Bencsik 2006												
Bencsik 2006	średnia liczba punktów w skali EDSS	6 lat	przed leczeniem IFNb-1b	1,77	0,19	36	po leczeniu IFNb-1b	2,21	1,48	36	-	-0,44 p=0,016
*wg publikacji źródłowej												

4.2.6.1.2 Progresja do wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego

Podczas 16-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania randomizowanego IFNB MS nie odnotowano istotnej różnicy w szansie wystąpienia progresji do postaci wtórnie postępującej w grupie stosujących IFNb-1b przez co najmniej 80% czasu trwania badania zarówno w porównaniu z grupą chorych stosujących lek do 10% czasu oraz z przez 10-79% czasu (Tab. 12).

Podczas badania Patti 2006 w trakcie 6-letniego leczenia nie odnotowano istotnej różnicy w szansie wystąpienia progresji do postaci wtórnie postępującej pomiędzy grupą stosującą IFNb-1b w porównaniu z grupą IFNb-1a (Tab. 12).

Tab. 12. Długoterminowa skuteczność interferonu beta-1b: progresja do postaci wtórnie postępującej. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	interwencja	n	N	%	komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Skuteczność IFNb-1b w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania IFNB MS												
IFNB MS (Ebers 2010)	progresja do postaci wtórnie postępującej	16 lat	IFNb-1b przez ≥ 80% czasu	8	28	28,6	IFNb-1b przez < 10 % czasu	24	70	34,3	0,77 (0,29; 2,00) p=0,586	-
IFNB MS (Ebers 2010)		16 lat	IFNb-1b przez ≥ 80% czasu	8	28	28,6	IFNb-1b przez 10-79 % czasu	72	162	44,4	0,50 (0,21; 1,20) p=0,121	-
Skuteczność IFB-1b w porównaniu z IFNb-1a w badaniu Patti 2006												
Patti 2006	progresja do postaci wtórnie postępującej	6 lat	IFNb-1b	17	64	31,5	IFNb-1a	17	62	32,1	0,96 (0,44; 2,10) p=0,914	-

4.2.6.1.3 Częstość rzutów choroby

Podczas badania Patti 2006, w trakcie 6-letniego leczenia, nie odnotowano istotnej różnicy w szansie wystąpienia braku rzutów choroby pomiędzy grupą IFNb-1b w porównaniu z grupą IFNb-1a (Tab. 13). Roczna częstość rzutów na koniec okresu obserwacji była niska i istotnie mniejsza w porównaniu z poziomem wyjściowym w obu grupach. Nie stwierdzono istotnej różnicy w rocznej częstości rzutów pomiędzy grupą IFNb-1b a grupą IFNb-1a (Tab. 14).

Zarówno w badaniu Bencisk 2006 jak i Knobler 1993 odnotowano zmniejszenie rocznej częstości rzutów na koniec okresu obserwacji. W każdym z badań końcowa średnia roczna częstość rzutów była na niskim poziomie i nie przekraczała wartości 0,5 rzutu/rok (Tab. 14).

Tab. 13. Skuteczność długoterminowa interferonu beta-1b: brak rzutów choroby. Miara wyników: ilorz szans i parametry bezwzględne.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	interwencja	n	N	%	komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Skuteczność IFNb-1b w porównaniu z IFNb-1a w badaniu Patti 2006												
Patti 2006	brak rzutu choroby	6 lat	IFNb-1b	5	64	7,4	IFNb-1a	5	62	7,5	0,97 (0,27; 3,52) p=0,958	-

Tab. 14. Skuteczność długoterminowa interferonu beta-1b: częstość rzutów choroby.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Grupa	Wartość początkowa przed rozpoczęciem leczenia			Wartość końcowa			Różnica p*	
				Średnia	SD	N	Średnia	SD	N		
Skuteczność IFNb-1b w badaniu Bencsik 2006											
Bencsik 2006	roczna częstość rzutów	6 lat	cała kohorta	1,29	0,32	36	0,25	0,44	36	1,04 p<0,001	
Skuteczność IFNb-1b w badaniu Knobler 1993											
Knobler 1993	roczna częstość rzutów	≥ 6 lat	leczeni IFNb-1b [†]	bd**	bd	bd	0,13	bd	15	bd	
			stale leczeni iFNb-1b ^{††}	bd**	bd	bd	0,07	bd	14	bd	
Skuteczność IFNb-1b w badaniu Patti 2006											
Patti 2006	roczna częstość rzutów	6 lat	IFNb-1b	1,31	bd	64	0,41	bd	64	0,9 p<0,0001	p=0,43 [†]

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Grupa	Wartość początkowa przed rozpoczęciem leczenia			Wartość końcowa			Różnica p*	
			IFNb-1a	1,31	bd	62	0,32	bd	62	0,99	p<0,0001

* wg publikacji źródłowej

‡ wszyscy pacjenci leczeni IFNb-1b przez co najmniej 6 lat

‡‡ pacjenci pierwotnie zrandomizowani do leczenia IFNb-1b, którzy kontynuowali leczenie przez co najmniej 6 lat

** w publikacji nie podano informacji o wyjściowej rocznej częstości rzutów w ocenianej populacji pacjentów. Roczna częstość rzutów wśród wszystkich pacjentów włączonych do badania przedstawiono w Tab. 8.

† porównanie rocznej częstości rzutów po 6 latach leczenia IFNb-1b vs IFNb-1a

4.2.6.2 Skuteczność interferonu beta-1a

4.2.6.2.1 Niepełnosprawność ruchowa wg skali EDSS

Podczas 8-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania randomizowanego PRISMS nie wykazano istotnej różnicy w szansie wystąpienia 4 pkt. w skali EDSS zarówno w grupach pacjentów stale leczonych IFNb-1a (w dawce 22 µg i 44 µg) w porównaniu z grupą z opóźnionym leczeniem IFNb-1a (Tab. 15). Średnia liczba punktów wg skali EDSS w całej kohorcie LTFU na koniec 8-letniego okresu obserwacji wzrosła o 1,1 punktu względem stanu początkowego (Tab. 16).

Podczas 15-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania randomizowanego MSCRG (badanie ASSURANCE) szansa wystąpienia 4, 6 i 7 pkt. wg skali EDSS była istotnie mniejsza w grupie pacjentów aktualnie stosujących IFNb-1a w porównaniu z pacjentami aktualnie nie leczonymi IFNb-1a. Szansa wystąpienia braku progresji choroby (tj. zwiększenia liczby punktów wg EDSS o ≥ 1) nie różniła się istotnie między grupami (Tab. 15). Po 15-letnim okresie obserwacji zarówno średnia końcowa liczba punktów EDSS jak i średnia zmiana liczby punktów EDSS względem stanu początkowego była istotnie mniejsza w grupie obecnie stosujących IFNb-1a w porównaniu z pacjentami aktualnie nie leczonymi IFNb-1a (Tab. 16).

Tab. 15. Długoterminowa skuteczność interferonu beta-1a: punkty końcowe dotyczące stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	n	N	%	Komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Skuteczność IFNb-1a w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS												
PRISMS (Kappos 2006)	4 pkt. w skali EDSS	7-8 lat	IFNb-1a 44 µg	32	134	23,9	odroczone leczenie IFNb-1a*	37	134	27,6	0,82 (0,48; 1,42) p=0,485	
			IFNb-1a 22 µg	37	128	28,9	odroczone leczenie IFNb-1a*	37	134	27,6	1,07 (0,62; 1,83) p=0,816	
Skuteczność IFNb-1a w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania MSCRG												
ASSURANCE (Bermel 2010)	4 pkt. w skali EDSS	15 lat	obecnie stosujący IFNb-1a	36	56	64,0	obecnie nie stosujący IFNb-1a	55	66	83,0	0,36 (0,15; 0,84) p=0,018	-0,19 (-0,34; -0,04) p=0,016
	6 pkt. w skali EDSS			18		32,0		41		62,0	0,29 (0,14; 0,61) p=0,001	-0,30 (-0,47; -0,13) p=0,001
	7 pkt. w skali EDSS			5		9,0		22		33,0	0,20 (0,07; 0,56) p=0,002	-0,24 (-0,38; -0,11) p<0,001

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	n	N	%	Komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
ASSURANCE (Bermel 2010)	brak progresji choroby (zwiększenia EDSS \geq 1 pkt.)	15 lat	obecnie stosujący IFNb-1a	15	56	26,8	obecnie nie stosujący IFNb-1a	11	66	16,7	1,83 (0,76; 4,40) p=0,177	-
* pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym a następnie do IFNb-1a w fazie przedłużonej badania PRISMS												
** kohorta poddana obserwacji długoterminowej (kohorta LTFU, N=382)												

Tab. 16. Skuteczność długoterminowa interferonu beta-1a: stopień niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyniku: średnia różnica.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	Średnia	SD	N	Komparator	Średnia	SD	N	MD (95%CI) p	Różnica p**
Skuteczność IFNb-1a w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS												
PRISMS (Kappos 2006)	średnia zmiana liczby pkt. w skali EDSS względem wartości początkowej	7-8 lat	IFNb-1a cała kohorta*	1,1	1,67	382*	-	-	-	-	-	-
Skuteczność w grupie obecnie stosującej IFNb-1a w porównaniu do grupy obecnie niestosującej IFNb-1a												

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	Średnia	SD	N	Komparator	Średnia	SD	N	MD (95%CI) p	Różnica p**
ASSURANCE (Bermel 2010)	średni końcowy wynik w skali EDSS	15 lat	obecnie stosujący IFNb-1a	4,4	bd	56	obecnie nie stosujący IFNb-1a	5,7	bd	66	na	-1,3 p=0,011
	średnia zmiana wyniku w skali EDSS	15 lat		2,3	bd	56		3,3	bd	66	na	-1,0 p=0,011
* kohorta poddana obserwacji długoterminowej (kohorta LTFU, N=382)												
** wg publikacji źródłowej												

4.2.6.2.2 Progresja do wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego

Podczas 8-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania PRISMS odsetek chorych, u których wystąpiła progresja do postaci wtórnie postępującej w całej kohorcie objętej obserwacją długoterminową wyniósł około 20% (Tab. 17).

Tab. 17. Długoterminowa skuteczność interferonu beta-1a: progresja do postaci wtórnie postępującej. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	interwencja	n	N	%	komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Skuteczność IFNb-1a w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS												
PRISMS (Kappos 2006)	progresja do postaci wtórnie postępującej	7-8 lat	IFNb-1a cała kohorta*	75	381	19,7	-	-	-	-	-	-
*kohorta poddana obserwacji długoterminowej (kohorta LTFU, N=382); w analizie nie uwzględniono jednego pacjenta z uwagi na wystąpienie progresji do postaci wtórnie postępującej przed rozpoczęciem badania randomizowanego PRISMS.												

4.2.6.2.3 Częstość rzutów choroby

Podczas 8-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania PRISMS szansa wystąpienia braku rzutu choroby była istotnie większa w grupie pacjentów stale leczonych IFNb-1a w dawce 44 µg w porównaniu z grupą chorych u których leczenie IFNb-1a było odroczone do czasu fazy rozszerzonej badania (Tab. 18). Roczna częstość rzutów na koniec okresu obserwacji w grupie leczonych IFNb-1a zarówno w dawce 44 µg jak i 22µg była na poziomie około 0,6 rzutu na rok i była istotnie mniejsza w porównaniu z grupą pacjentów stosujących IFNb-1a z opóźnieniem (Tab. 19).

Tab. 18. Długoterminowa skuteczność interferonu beta-1a: brak rzutów choroby. Miara wyników: ilorz szans i parametry bezwzględne.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	interwencja	n	N	%	komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Skuteczność IFNb-1a w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS												
PRISMS (Kappos 2006)	brak rzutu choroby	7-8 lat	IFNb-1a 44 µg	21	136	15,4	odroczone leczenie IFNb-1a*	8	123	6,5	2,63 (1,12; 6,17) p=0,027	0,09 (0,01; 0,16) p=0,019
			IFNb-1a 22 µg	10	123	8,1	odroczone leczenie IFNb-1a*	8	123	6,5	1,27 (0,48; 3,34) p=0,625	-
* pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym a następnie do IFNb-1a w fazie przedłużonej badania PRISMS.												

Tab. 19. Długoterminowa skuteczność interferonu beta-1a: częstość rzutów choroby.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Grupa	Wartość początkowa przed rozpoczęciem leczenia			Wartość końcowa			Różnica p*
				Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	
Skuteczność IFNb-1a w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS										
PRISMS (Kappos 2006)	roczna częstość rzutów	7-8 lat	IFNb-1a cała kohorta**	-	-	-	0,61	bd	381 ^{††}	-
			IFNb-1a 44 µg	-	bd	136	0,60	bd	136	ARR _{ratio} =0,73; p=0,014 [†]
			IFNb-1a 22 µg	-	bd	122 ^{††}	0,63	bd	122 ^{††}	ARR _{ratio} =0,81; p<0,001 [†]
			odroczone leczenie IFNb-1a [^]	-	bd	123	0,78	bd	123	-
<p>* wg publikacji źródłowej</p> <p>** kohorta poddana obserwacji długoterminowej (kohorta LTFU, N=382)</p> <p>† wskaźnik rocznej częstości rzutów (ARR_{ratio}) i wartość p w porównaniu z grupą z odroczonym leczeniem wg artykułu źródłowego</p> <p>†† retrospektywne dane z okresu 4 lat do obserwacji długoterminowej nie były dostępne dla jednego z pacjentów</p> <p>[^] pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym PRISMS a następnie do IFNb-1a w fazie przedłużonej badania</p>										

4.2.6.2.4 Zmiany w obrazach rezonansu magnetycznego

Podczas 8-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania PRISMS mediana procentowego wzrostu liczby zmian T2-zależnych w obrazowaniu MRI była istotnie mniejsza w grupie pacjentów przypisanych do grupy IFN β -1a w dawce 44 μ g w porównaniu z grupą z odroczonej leczeniem IFN β -1a. W grupie pacjentów przypisanych do IFN β -1a 22 μ g w porównaniu do grupy z odroczonej leczeniem IFN β -1a nie odnotowano istotnej różnicy pod względem omawianego punktu końcowego (Tab. 20).

Tab. 20. Skuteczność długoterminowa interferonu beta-1a: punkty końcowe dotyczące zmian w obrazach rezonansu magnetycznego.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	Mediana	SD	N	Komparator	Mediana	SD	N	p**
Skuteczność IFNb-1a w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS											
PRISMS (Kappos 2006)	procentowy wzrost liczby zmian T2-zależnych	8 lat	IFNb-1a 44 µg	5	bd	136	odroczone leczenie IFNb-1a*	24,5	bd	123	p=0,002
			IFNb-1a 22 µg	17,4	bd	123	odroczone leczenie IFNb-1a*	24,5	bd	123	p=0,114
* pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym a następnie do IFNb-1a w fazie przedłużonej badania PRISMS											
** wg publikacji źródłowej											

4.2.6.3 Skuteczność interferonu beta

Poniżej przedstawiono skuteczność interferonów beta w badaniach, w których efekty zdrowotne skumulowano bez rozróżnienia stosowanego produktu interferonu beta przez chorych.

4.2.6.3.1 Niepełnosprawność ruchowa wg skali EDSS

W badaniu Drulovic 2013, podczas 7-letniego okresu leczenia, ryzyko względne uzyskania 4 i 6 pkt. wg skali EDSS było istotnie mniejsze w grupie pacjentów stosujących IFNb w porównaniu z grupą nie leczonych pacjentów (Tab. 21).

W badaniu Paolillo 2002, podczas 6-letniego okresu leczenia interferonem beta, odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa, stabilizacja lub pogorszenie w zakresie niepełnosprawności ruchowej wyniosła odpowiednio 15%, 45% i 40% (Tab. 21). Po 6-letnim okresie obserwacji średnia liczba punktów w skali EDSS była większa o 0,9 pkt. w porównaniu z okresem przed leczeniem (Tab. 22).

W badaniu Chan 2011 średnia liczba punktów w skali EDSS w grupie stosujących IFNb w porównaniu z grupą nie leczonych nie różniła się istotnie zarówno po 10 latach od wystąpienia choroby jak i podczas ostatniej obserwacji (średnio 20 lat od wystąpienia choroby; Tab. 23).

Tab. 21. Skuteczność długoterminowa interferonu beta: stopień niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyniku: ryzyko względne.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	n	N	%	Komparator	n	N	%	HR (95%CI)* p*
Skuteczność IFNb w badaniu Drulovic 2013											
Drulovic 2013	4 pkt. w skali EDSS	7 lat	IFNb	bd	236	bd	nie leczeni	bd	183	bd	0,45 (0,28; 0,73) 0,001
	6 pkt. w skali EDSS		IFNb	bd	236	bd	nie leczeni	bd	183	bd	0,34 (0,16; 0,75) 0,007
Skuteczność IFNb w badaniu Paolillo 2002											
Paolillo 2002	zmniejszenie liczby pkt. wg skali EDSS o ≥ 1 pkt.	6 lat	IFNb cała kohorta	10	67	14,9	-	-	-	-	-
	stabilna liczba pkt. wg skali EDSS o $\pm 0,5$			30	67	44,8	-	-	-	-	-
	zwiększenie liczby pkt. wg skali EDSS o ≥ 1			27	67	40,3	-	-	-	-	-
* wg publikacji źródłowej											

Tab. 22. Skuteczność długoterminowa interferonu beta: stopień niepełnosprawności w badaniu Paolillo 2002. Miara wyniku: średnia ilość punktów wg skali EDSS.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Grupa	Wartość początkowa przed rozpoczęciem leczenia			Wartość końcowa			Różnica p*
				Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	
Paolillo 2002	średnia liczba punktów w skali EDSS	6 lat	IFNb cała kohorta	2,2	0,9	68	3,1	bd	68	-0,9 p=bd

* wg publikacji źródłowej

Tab. 23. Skuteczność długoterminowa interferonu beta: stopień niepełnosprawności w badaniu Chan 2011. Miara wyniku: średnia ilość punktów wg skali EDSS.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	Średnia	SD	N	Komparator	Średnia	SD	N	MD (95%CI) p	Różnica p**
Chan 2011	średnia liczba punktów w skali EDSS	10 lat od wystąpienia choroby	stosujący IFNb	3,2	1,0; 6,0*	22	brak leczenia IFNb	3,4	1,0; 7,0*	39	-	-0,2 p=ns
		ostatnia obserwacja (śr. 20 lat od wystąpieniu choroby)		5,1	1,0; 6,5*	22		4,5	1,0; 8,0*	39	-	0,7 p=ns

* zakres
** wg publikacji źródłowej

4.2.6.3.2 Progresja do postaci wtórnie postępującej

Podczas badania Drulovic 2013 szansa wystąpienia progresji do postaci wtórnie postępującej w czasie 6-letniej obserwacji była istotnie mniejsza w grupie pacjentów leczonych IFNb w porównaniu z grupą pacjentów nie otrzymujących leczenia modyfikującego przebieg choroby (Tab. 24).

W badaniu Chan 2011 nie wykazano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia progresji do SPMS w grupie pacjentów stosujących IFNb w porównaniu do pacjentów nie leczonych zarówno po 10 latach od wystąpienia choroby jak i podczas ostatniej obserwacji tj. średnio po 20 latach od wystąpienia choroby (Tab. 24).

Podczas badania Paolillo 2002 odsetek, u których wystąpiła progresja do wtórnie postępującej postaci stwardnienia spośród pacjentów z pogorszeniem niepełnosprawności ruchowej wyniósł około 30% (Tab. 24).

Tab. 24. Długoterminowa skuteczność interferonu beta, w badaniach w których nie sprecyzowano stosowanego produktu: progresja do postaci wtórnie postępującej. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	interwencja	n	N	%	komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Skuteczność IFNb w badaniu Drulovic 2013												
Drulovic 2013	progresja do postaci wtórnie postępującej	6 lat	IFNb	22	236	9,3	brak leczenia	55	183	30,1	0,24 (0,14; 0,41) p<0,001 HR=0,34 (0,19; 0,61) [†] p<0,001 [†]	-0,21 (-0,28; -0,13) p<0,001
Skuteczność IFNb w badaniu Chan 2011												
Chan 2011	progresja do postaci wtórnie postępującej	10 lat od wystąpienia choroby	IFNb	3	22	13,6	brak leczenia IFNb	8	39	20,5	0,61 (0,14; 2,59) p=0,505	-
Chan 2011		ostatnia obserwacja (śr. 20 lat od wystąpieniu choroby)	IFNb	8	22	36,4	brak leczenia IFNb	24	39	61,5	0,36 (0,12; 1,05) p=0,062	-
Skuteczność IFNb w badaniu Paolillo 2002												
Paolillo 2002	progresja do postaci wtórnie postępującej	6 lat	IFNb cała kohorta	8	27*	29,6	-	-	-	-	-	-
* populacja pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie niepełnosprawności wg skali EDSS o co najmniej 1 punkt.												

4.2.6.3.3 Częstość rzutów choroby

Podczas badania Paolillo 2002 roczna częstość rzutów na koniec 6-letniego okresu obserwacji była istotnie mniejsza w całej grupie pacjentów włączonych do badania (Tab. 25).

Tab. 25. Długoterminowa skuteczność interferonu beta, w badaniach w których nie sprecyzowano stosowanego produktu: częstość rzutów.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Grupa	Wartość początkowa przed rozpoczęciem leczenia			Wartość końcowa			Różnica p*
				Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	
Skuteczność IFNb w badaniu Paolillo 2002										
Paolillo 2002	roczna częstość rzutów	6 lat	IFNb cała kohorta	1,62	1,2	68	0,52	0,67	68	0,95 p=0,01
* wg publikacji źródłowej										

4.2.6.3.4 Zmiany w obrazach rezonansu magnetycznego

W badaniu Paolillo 2002 po 6-letnim okresie obserwacji średnia powierzchnia zmian Gd+ (cm³) była istotnie mniejsza w porównaniu z poziomem wyjściowym przed leczeniem. Średnia objętość zmian T2-zależnych (cm³) na koniec okresu obserwacji była większa o 7% w porównaniu z poziomem wyjściowym (Tab. 26).

Tab. 26. Skuteczność długoterminowa interferonu beta: zmiany w obrazowaniu MRI w badaniu Paolillo 2002. Miara wyniku: różnica średnich.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Grupa	Wartość początkowa przed rozpoczęciem leczenia			Wartość końcowa			Różnica p*
				Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	
Paolillo 2002	średnia objętość zmian Gd+ (cm ³)	6 lat	IFNb cała kohorta	0,49	0; 2,9 [†]	55 [‡]	0,03	0; 0,08 [†]	55 [‡]	0,46 p<0,01
	średnia objętość zmian T2-założonych (cm ³)			15,74	13,1	55 [‡]	16,52	12,05	55 [‡]	-0,78 p=bd
<p>* wg publikacji źródłowej [†] zakres [‡] populacja pacjentów dla których dostępne były wyniki obrazowania MRI z okresu 6-lat</p>										

4.2.6.4 Skuteczność octanu glatirameru

4.2.6.4.1 Niepełnosprawność ruchowa wg skali EDSS

W badaniu Miller 2008, podczas okresu obserwacji trwającego do 22 lat, nie stwierdzono istotnej różnicy w szansie wystąpienia stabilizacji lub pogorszenia niepełnosprawności ruchowej wg skali EDSS w grupie kontynuujących leczenie octanem glatirameru w porównaniu z grupą, która przerwała leczenie (Tab. 27). Średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS względem wartości początkowej nie różniła się istotnie pomiędzy grupami (Tab. 28).

W badaniu Boiko 2013 po 10-letnim okresie obserwacji odsetek pacjentów ze stabilną, zwiększoną o 0,5 lub zwiększoną o ≥ 1 średnią liczbą punktów wg EDSS wyniósł odpowiednio 47%, 24% i 20% (Tab. 27). Średnia liczba punktów wg skali EDSS w kolejnych latach wzrastała i w 10. roku leczenia była istotnie większa względem poziomu wyjściowego (Tab. 29).

Podczas długoterminowej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania Copolymer-1 w kolejnych latach nie zaobserwowano istotnych różnic pod względem szansy wystąpienia zarówno poprawy/stabilizacji oraz pogorszenia niepełnosprawności ruchowej wg skali EDSS pomiędzy grupą pacjentów kontynuujących leczenie octanem glatirameru w porównaniu z pacjentami, którzy zostali wycofani z leczenia lub stosowali odroczone leczenie octanem glatirameru. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło odpowiednio 4, 6 i 8 punktów wg skali EDSS po 15-letnim okresie obserwacji wyniósł odpowiednio 38%, 18% i 3% w grupie pacjentów stale leczonych octanem glatirameru i 40%, 27% i 6% w grupie pacjentów wycofanych z leczenia octanem glatirameru (Tab. 27). Po 15 latach obserwacji średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS względem wartości początkowej wyniosła 0,6 punktu w grupie pacjentów stale stosujących octan glatirameru i nie różniła się istotnie względem pacjentów, którzy przegrali leczenie (Tab. 28).

Tab. 27. Długoterminowa skuteczność octanu glatirameru: punkty końcowe dotyczące stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	n	N	%	Komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Skuteczność octanu glatirameru w badaniu Miller 2008												
Miller 2008	stabilna lub poprawa liczby punktów EDSS	do 22 lat	kontynuujący leczenie GA	12	18	66,7	wycofani z leczenia GA	14	28	50,0	2,00 (0,59; 6,83) p=0,269	-
			cała kohorta	28	46	60,9	-	-	-	-		
Skuteczność octanu glatirameru w badaniu Boiko 2013												
Boiko 2013	stabilna liczba punktów EDSS	10 lat	GA cała kohorta	35	74	47,3	-	-	-	-	-	-
	zwiększenie liczby pkt. EDSS o 0,5			18	74	24,3	-	-	-	-	-	-
	zwiększenie liczby pkt. EDSS o > 1			15	74	20,3	-	-	-	-	-	-
Skuteczność octanu glatirameru w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1												
Copolymer-1 (Ford 2006)	stabilna liczba punktów lub poprawa punktacji EDSS	10 lat	kontynuujący leczenie GA	67	108	62,0	wycofani z leczenia GA	68	124	55,0	1,35 (0,80; 2,28) p=0,268	-
Copolymer-1 (Ford 2006)		10 lat	cała kohorta (kohorta mITT)	135	232	58,0	-	-	-	-		

Interferon beta-1b (Betaferon®) w długoterminowym leczeniu RRMS. Analiza kliniczna

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	n	N	%	Komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Copolymer-1 (Johnson 2005)		8 lat	stale leczeni GA*	47	72	65,3	odroczone leczenie GA**	35	70	50,4	1,88 (0,96; 3,69) p=0,067	
Copolymer-1 (Johnson 2003)		6 lat		70	101	69,0		61	107	57,0	1,70 (0,96; 3,01) p=0,067	
Copolymer-1 (Johnson 2005)	zwiększenie liczby pkt. EDSS o ≥ 1	8 lat	stale leczeni GA*	25	72	34,7	odroczone leczenie GA**	35	70	49,5	0,53 (0,27; 1,04) p=0,067	
Copolymer-1 (Johnson 2003)		6 lat		31	101	31,0		46	107	43,0	0,59 (0,33; 1,04) p=0,067	
Copolymer-1 (Ford 2010)	4 pkt. w skali EDSS	15 lat	kontynuujący leczenie GA	bd	bd [†]	38,0	wycofani z leczenia GA	bd	bd [†]	40,0	-	
			cała kohorta (kohorta mITT)	bd	bd [†]	39,0	-	-	-	-	-	-
Copolymer-1 (Ford 2006)		10 lat	kontynuujący leczenie GA	20	84 [†]	23,8	wycofani z leczenia GA	20	85 [†]	23,5	1,02 (0,50; 2,06) p=0,966	
			cała kohorta (kohorta mITT)	40	169 [†]	23,7	-	-	-	-	-	-

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	n	N	%	Komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Copolymer-1 (Ford 2010)	6 pkt. w skali EDSS	15 lat	kontynuujący leczenie GA	bd	bd [†]	38,0	wycofani z leczenia GA	bd	bd [†]	40,0	na	-
			cała kohorta (kohorta mITT)	bd	bd [†]	23,0	-	-	-	-	-	-
Copolymer-1 (Ford 2006)		10 lat	kontynuujący leczenie GA	8	106 [†]	7,5	wycofani z leczenia GA	16	115 [†]	13,9	0,51 (0,21; 1,23) p=0,134	-
			cała kohorta (kohorta mITT)	24	221 [†]	10,9	-	-	-	-	-	-
Copolymer-1 (Ford 2010)	8 pkt. w skali EDSS	15 lat	kontynuujący leczenie GA	bd	bd [†]	3,0	wycofani z leczenia GA	bd	bd [†]	6,0	na	-
			cała kohorta (kohorta mITT)	bd	bd [†]	5,0	-	-	-	-	-	-
Copolymer-1 (Ford 2006)		10 lat	kontynuujący leczenie GA	1	108 [†]	0,9	wycofani z leczenia GA	5	123 [†]	4,1	0,22 (0,03; 1,92) p=0,171	-
			cała kohorta (kohorta mITT)	6	231 [†]	2,6	-	-	-	-	-	-

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	n	N	%	Komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
<p>* pacjenci, którzy przypisani byli do grupy octanu glatirameru podczas badania randomizowanego i kontynuowali leczenie w fazie rozszerzonej</p> <p>** pacjenci, którzy przypisani byli do grupy placebo podczas badania randomizowanego randomizowanej badania a następnie w fazie rozszerzonej otrzymywali octan glatirameru</p> <p>† liczba pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia octanem glatirameru mieli liczbę punktów wg EDSS mniejszą niż w ocenianym punkcie końcowym (odpowiednio <4, <6 i <8 pkt.)</p>												

Tab. 28. Skuteczność długoterminowa octanu glatirameru: stopień niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyniku: średnia różnica.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	Średnia	SD	N	Komparator	Średnia	SD	N	MD (95%CI) p
Skuteczność octanu glatirameru w badaniu Miller 2008											
Miller 2008	średnia zmiana liczby pkt. w skali EDSS względem wartości początkowej	do 22 lat	kontynuujący leczenie GA	1,1	1,9	28	wycofani z leczenia GA	0,6	1,9	18	0,50 (-0,63; 1,63) p=0,38
Skuteczność octanu glatirameru w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1											
Copolymer-1 (Ford 2010)	średnia zmiana liczby pkt. w skali EDSS względem wartości początkowej	15 lat	kontynuujący leczenie GA	0,6	2,0	100	wycofani z leczenia GA	1,0	1,7	131	-0,40 (-0,89; 0,09) p=0,11
			cała kohorta (kohorta mITT)	0,9	1,8	231	-	-	-	-	-
Copolymer-1 (Ford 2006)		10 lat	kontynuujący leczenie octanem glatirameru	0,5	1,65	108	wycofani z leczenia octanem glatirameru	0,94	1,65	124	-0,44 [-0,87, -0,01] p=0,04
			cała kohorta (kohorta mITT)	0,73	1,66	232	-	-	-	-	-
Copolymer-1 (Johnson 2005)		8 lat	stale leczeni GA*	0,40	bd	72	odroczone leczenie GA**	0,74	bd	70	na p=0,0279 [†]

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	Średnia	SD	N	Komparator	Średnia	SD	N	MD (95%CI) p
<p>* pacjenci, którzy przypisani byli do grupy octanu glatirameru podczas badania randomizowanego i kontynuowali leczenie w fazie rozszerzonej</p> <p>** pacjenci, którzy przypisani byli do grupy placebo podczas badania randomizowanego randomizowanej badania a następnie w fazie rozszerzonej otrzymywali octan glatirameru</p> <p>†wg publikacji źródłowej</p>											

Tab. 29. Skuteczność długoterminowa octanu glatirameru w badaniu Boiko 2013: stopień niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyniku: średnia różnica

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	grupa	Wartość początkowa przed rozpoczęciem leczenia			Wartość końcowa			Różnica p*
				Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	
Skuteczność leczenia octanem glatirameru w badaniu Boiko 2013										
Boiko 2013	średnia liczba punktów wg EDSS	w 6 roku terapii	GA cała kohorta	2,10	0,10	74	2,22	0,12	74	-0,12; p=ns
		w 7 roku terapii					2,26	0,12		-0,16; p=ns
		w 8 roku terapii					2,33	0,13		-0,23; p=ns
		w 9 roku terapii					2,42	0,14		-0,32; p=ns
		w 10 roku terapii					2,53	0,16		-0,43; p<0,05
* wg publikacji źródłowej										

4.2.6.4.2 Progresja do wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego

W czasie 15-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania Copolymer-1 stwierdzono istotnie większy odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja do postaci wtórnie postępującej w grupie kontynuujących leczenie octanem glatirameru w porównaniu z grupą wycofanych z leczenia. Odsetek pacjentów, w których wystąpiła progresja do SPMS stanowił 26% całej kohorty poddanej obserwacji długoterminowej (Tab. 30).

Tab. 30. Długoterminowa skuteczność octanu glatirameru: progresja do postaci wtórnie postępującej. Miara wyników: ilorz szans i parametry bezwzględne.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	interwencja	n	N	%	komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Skuteczność octanu glatirameru w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1												
Copolymer-1 (Ford 2010)	progresja do postaci wtórnie postępującej	15 lat	kontynuujący leczenie GA	35	100	35,0	wycofani z leczenia GA	24	131	18,3	2,40 (1,31; 4,39) p=0,004	0,17 (0,05; 0,28) p=0,004
			cała kohorta (kohorta mITT)	59	231	25,5	-	-	-	-	-	-

4.2.6.4.3 Częstość rzutów choroby

W badaniu Miller 2008 podczas ostatniej obserwacji zaobserwowano zmniejszenie rocznej częstości rzutów do poziomu 0,09 i 0,05 odpowiednio wśród pacjentów kontynuujących leczenie octanem glatirameru i w grupie pacjentów, którzy przegrali leczenie. W całej kohorcie pacjentów poddanej obserwacji długoterminowej roczna częstość rzutów była istotnie mniejsza w porównaniu z poziomem wyjściowym (Tab. 31).

Podczas badania Boiko 2013 odsetek pacjentów, u których stwierdzono brak rzutów choroby w czasie 10-letniej obserwacji stanowił 27% całej kohorty chorych włączonych do badania (Tab. 32). W każdym kolejnym roku badania roczna częstość rzutów była istotnie mniejsza w porównaniu z wartością początkową (Tab. 31).

Po 8-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania Copolymer-1 odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono rzutów choroby stanowił 20% chorych stale leczonych octanem glatirameru i nie różnił się istotnie względem grupy z odroczonego leczeniem (Tab. 32). Roczna częstość rzutów na koniec 15-letniego okresu obserwacji była mniejsza w porównaniu z wartością wyjściową zarówno w grupie pacjentów kontynuujących leczenie octanem glatirameru jak i wycofanych z leczenia (Tab. 31).

Tab. 31. Długoterminowa skuteczność octanu glatirameru: częstość rzutów choroby.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	grupa	Wartość początkowa przed rozpoczęciem leczenia			Wartość końcowa			Różnica p*
				Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	
Skuteczność leczenia octanem glatirameru w badaniu Miller 2008										
Miller 2008	roczna częstość rzutów	do 22 lat	kontynuujący leczenie GA	3,06	1,78	18	0,09	0,21	18	2,97; p=bd
			wycofani z leczenia GA	2,81	bd	28	0,05	0,13	28	2,76; p=bd
			cała kohorta	2,9	1,4	46	0,10	0,20	46	2,80; p<0,0001
Skuteczność leczenia octanem glatirameru w badaniu Boiko 2013										
Boiko 2013	roczna częstość rzutów	w 6 roku terapii	GA cała kohorta	2,15	0,06	74	0,16	0,04	74	1,99; p<0,05
							0,22	0,05		1,93; p<0,05
							0,15	0,04		2,00; p<0,05
							0,14	0,04		2,01; p<0,05
							0,12	0,04		2,03; p<0,05
Skuteczność leczenia octanem glatirameru w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1										
Copolymer-1 (Ford 2010)	roczna częstość rzutów	15 lat	aktualnie stosujący GA	1,12	0,82	100	0,25	0,34	100	0,87; p=bd
			wycofani z leczenia GA	1,23	0,83	131	0,56	0,68	131	0,67; p=bd

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	grupa	Wartość początkowa przed rozpoczęciem leczenia			Wartość końcowa			Różnica p*
			cała kohorta (kohorta mITT)	1,18	0,82	231	0,43	0,58	231	0,75; p=bd
Copolymer-1 (Johnoson 2003)		6 lat	stale leczeni GA**	1,5	bd	101	0,42	bd	101	1,08; p=0,0001

* wg publikacji źródłowej
 ** pacjenci, którzy przypisani byli do grupy octanu glatirameru podczas badania randomizowanego i kontynuowali leczenie w fazie rozszerzonej

Tab. 32. Długoterminowa skuteczność octanu glatirameru: brak rzutów choroby. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	interwencja	n	N	%	komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Skuteczność octanu glatirameru w badaniu Boiko 2013												
Boiko 2013	brak rzutu choroby	10 lat	GA cała kohorta	20	74	27,0	-	-	-	-	-	-
Skuteczność leczenia octanem glatirameru w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1												
Copolymer-1 (Ford 2006)	brak rzutu choroby	8 lat	stale leczeni GA*	14	72	19,8	odroczone leczenie GA**	12	70	16,7	1,17 (0,50; 2,74) p=0,723	-

Interferon beta-1b (Betaferon®) w długoterminowym leczeniu RRMS. Analiza kliniczna

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	interwencja	n	N	%	komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Copolymer-1 (Johnson 2003)		6 lat		26	101	25,7		21	107	19,6	1,42 (0,74; 2,73) p=0,293	
<p>* pacjenci, którzy przypisani byli do grupy octanu glatirameru podczas badania randomizowanego i kontynuowali leczenie w fazie rozszerzonej</p> <p>** pacjenci, którzy przypisani byli do grupy placebo podczas badania randomizowanego w randomizowanej fazie badania a następnie w fazie rozszerzonej otrzymywali octan glatirameru</p>												

4.2.6.4.4 Zmiany w obrazach rezonansu magnetycznego

Podczas długoterminowej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania Copolymer-1 stwierdzono istotnie mniejszą szansę wystąpienia co najmniej jednej zmiany Gd⁺ w grupie pacjentów stale leczonych octanem glatirameru w porównaniu z grupą z odroczonym leczeniem (Tab. 33). Średnia liczba zmian Gd⁺ oraz ogólna średnia liczba zmian widocznych w obrazowaniu MRI nie różniła się istotnie pomiędzy grupami (Tab. 34).

Tab. 33. Skuteczność długoterminowa octanu glatirameru: punkty końcowe dotyczące zmian w obrazach rezonansu magnetycznego. Miara wyniku: iloraz szans i parametry bezwzględne.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	interwencja	n	N	%	komparator	n	N	%	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
Skuteczność octanu glatirameru w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1												
Copolymer-1 (Wolinsky 2001)	co najmniej jedna zmiana Gd+	średni czas ekspozycji 6,7 roku w gr. stale leczonych GA vs 4,0 w grupie z odroczonego leczeniem	stale leczeni GA*	13	69 [†]	18,8	odroczone leczenie GA**	24	66 [†]	36,4	0,41 (0,19; 0,89) p=0,024	-0,18 (-0,32; -0,03) p=0,021
<p>* pacjenci, którzy przypisani byli do grupy octanu glatirameru podczas badania randomizowanego i kontynuowali leczenie w fazie rozszerzonej</p> <p>** pacjenci, którzy przypisani byli do grupy placebo podczas badania randomizowanego randomizowanej badania a następnie w fazie rozszerzonej otrzymywali octan glatirameru</p> <p>† populacja pacjentów, dla których dostępne były początkowe wyniki MRI</p>												

Tab. 34. Skuteczność długoterminowa octanu glatirameru: punkty końcowe dotyczące zmian w obrazach rezonansu magnetycznego. Miara wyniku: średnia różnica.

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	Interwencja	Średnia	SD	N	Komparator	Średnia	SD	N	MD (95%CI) p
Skuteczność octanu glatirameru w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1											
Copolymer-1 (Wolinsky 2001)	średnia liczba zmian Gd+	średni czas ekspozycji 6,7 roku w gr. stale leczonych GA vs 4,0 w grupie z odroczonego leczeniem	stale leczeni GA*	0,91	2,6	69 [†]	odroczone leczenie GA**	1,41	2,43	66 [†]	-0,50 (-1,35; 0,35) p=0,25
	średnia liczba zmian widocznych w obrazowaniu MRI			178	73	69 [†]		213	279	66 [†]	-35,00 (-104,48; 34,48) p=0,32
<p>* pacjenci, którzy przypisani byli do grupy octanu glatirameru podczas badania randomizowanego i kontynuowali leczenie w fazie rozszerzonej</p> <p>** pacjenci, którzy przypisani byli do grupy placebo podczas badania randomizowanego randomizowanej badania a następnie w fazie rozszerzonej otrzymywali octan glatirameru</p> <p>† populacja pacjentów, dla których dostępne były początkowe wyniki MRI</p>											

4.2.7 Bezpieczeństwo

4.2.7.1 Interferon beta-1b

Informacje dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania interferonu beta-1b podano w formie opisowej w publikacji badania Patti 2006. Ponadto bezpieczeństwo oceniano podczas długoterminowej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania randomizowanego IFNb MS i opisano w publikacji Reder 2010. W publikacji Reder 2010 porównano bezpieczeństwo leczenia w grupie stosującej IFNb-1b w dawce 250 µg nieprzerwanie przez ostatnie 2 lata 16-letniego okresu obserwacji (N=69) z grupą nie stosującą stale IFNb-1b w tym samym okresie (N=175). W grupie niestosujących IFNb-1b pacjenci mogli stosować inne leczenie tj. IFNb-1a lub octan glatirameru.

W pozostałych badaniach IFNb-1b (Bencsik 2006 i Knobler 1993) nie podano informacji dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania interferonu beta-1b z poszczególnych badań zestawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Bezpieczeństwo interferonu beta-1b podczas terapii długoterminowej.

Badanie	Okres obserwacji	Bezpieczeństwo
IFNB MS (Reder 2010)	16 lat	Stosowanie IFNb-1b nieprzerwanie przez ostatnie 2 lata obserwacji długoterminowej wiązało się z występowaniem typowych dla IFNb zdarzeń niepożądanych: objawów grypopodobnych, gorączki, reakcji w miejscu podania leku, złego samopoczucia, bóli mięśniowych i podwyższonej aktywności transaminaz (patrz Tab. 36). Nie odnotowano przypadków martwicy skóry. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stale leczonych IFNb-1b (przez więcej niż 80% okresu obserwacji) była niska.
Patti 2006	6 lat	Długoterminowe leczenie zarówno IFNb-1b jak i IFNb-1a było dobrze tolerowane podczas 6-letniego okresu obserwacji. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były objawy grypopodobne, gorączka, ból głowy, reakcje w miejscu podania leku, zmęczenie, bóle mięśni, zwiększona spastyczność i depresja. Ból głowy odnotowywano istotnie rzadziej w grupie IFNb-1b w porównaniu z grupą IFNb-1a. Ponadto nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania wymienionych zdarzeń niepożądanych. Występujące zdarzenia niepożądane leczone były za pomocą nimesulidu oraz paracetamolu.

Tab. 36. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas ostatnich dwóch lat podczas 16-letniej obserwacji u pacjentów pierwotnie włączonych do badania IFNM MS (na podstawie Reder 2010).

Zdarzenie niepożądane	IFNb-1b 250 µg przyjmowany stale przez ostatnie 2 lata obserwacji długoterminowej		Brak leczenia IFNb-1b 250 µg w przez ostatnie 2 lata obserwacji długoterminowej		p
	n/N	%	n/N	%	
gorączka	15/69	21,7	42/175	24,0	0,7405
reakcje w miejscu podania leku	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
ból mięśni	15/69	21,7	29/175	16,6	0,3588
podwyższona aktywność transaminaz	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

4.2.7.2 Interferon beta-1a

Informacje dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa IFNb-1a zawarto w publikacjach Kappos 2006 (długoterminowa obserwacja pacjentów pierwotnie włączonych do badania PRISMS), oraz publikacji Bermel 2010 (15-letniej obserwacji pacjentów włączonych do badania randomizowanego MSCRG). Publikacja Herndon 2005 dotyczyła przedłużonej o 6 lat fazy randomizowanej badania MSCRG i odnosiła się wyłącznie do bezpieczeństwa i immunogenności terapii. Do przedłużonej fazy włączono zarówno pacjentów wcześniej włączonych do badania randomizowanego MSCRG (z grupy placebo N=103 i z grupy IFNb-1a N=115) oraz pacjentów spoza badania randomizowanego (wcześniej nie leczonych interferonami N=24 oraz leczonych wcześniej IFNb-1b N=140). Podczas fazy przedłużonej wszyscy pacjenci otrzymywali IFNb-1a przez 6 lat. Większość wyników bezpieczeństwa dotyczy całej populacji pacjentów, z których chorzy wcześniej leczeni IFNb-1a w ramach badania MSCRG otrzymywali lek łącznie do 8 lat.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania interferonu beta-1a z poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 37.

Tab. 37. Bezpieczeństwo interferonu beta-1a w trakcie obserwacji długoterminowej.

Badanie	Okres obserwacji	Bezpieczeństwo
PRISMS (Kappos 2006)	7-8 lat	Długoterminowe leczenie IFNb-1a sc było dobrze tolerowane i nie wiązało się z nieraportowanymi do tej pory, nowymi zdarzeniami niepożądanymi. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia w miejscu podania leku. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas długoterminowej obserwacji przedstawiono w Tab. 38.
Długoterminowa obserwacja pacjentów włączonych do badania MSCRG (Bermel 2010, badanie ASSURANCE)	15 lat	Podczas długoterminowego stosowania IFNb-1a nie stwierdzono występowania nowych, nie odnotowanych wcześniej zdarzeń niepożądanych. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu iniekcji leku. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych w tym zaburzeń laboratoryjnych była o łagodnym stopniu nasilenia.
Otwarta kontynuacja badania MSCRG (Hernon 2005)	6 lat*	Częstość występowania i rodzaj raportowanych zdarzeń niepożądanych była zbliżona do zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas badania randomizowanego IFNb-1a. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były objawy grypopodobne, ból głowy, ból mięśni i objawy przeziębienia. Objawy grypopodobne występowały częściej wśród pacjentów nie leczonych wcześniej interferonami (96%) w porównaniu z pozostałymi grupami (od 66% u pacjentów otrzymujących placebo w badaniu MRSCR do 80% u pacjentów wcześniej leczonych IFNb-1b). Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 2%. Najczęstszą przyczyną rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych były objawy grypopodobne. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas 6-letniej przedłużonej fazy badania przedstawiono w Tab. 39.
* dotyczy wyłącznie czasu trwania przedłużonej fazy badania MSCRG dotyczącej bezpieczeństwa i immunogenności IFNb-1a; łączny czas leczenia IFNb-1a wśród pacjentów wcześniej leczonych w ramach randomizowanego badania MSCRG wyniósł 8 lat.		

Tab. 38. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas długoterminowej obserwacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS (na podstawie Kappos 2006).

Zdarzenie niepożądane	n	N	%
zgon	8	560*	1,4
reakcje w miejscu podania	128	291**	44,0
objawy grypopodobne	34	291**	11,7
depresja	1	291**	0,3
podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	24	285	8,4

Zdarzenie niepożądane	n	N	%
podwyższony poziom aminotransferazy asparagianowej	8	285	2,8
leukopenia	40	286	14,0
limfopenia	56	285	19,6
* cała populacja pacjentów włączonych do badania randomizowanego PRISMS			
** pacjenci otrzymujący IFNb-1a w dawce 22 µg lub 44 µg			

Tab. 39. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas dodatkowej 6-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania randomizowanego MSCRG (w gr. placebo N=103 i gr. IFNb-1a N=115) oraz pacjentów wcześniej nie uczestniczących w badaniu (nie leczonych wcześniej IFNb N=24 oraz leczonych IFNb-1b N=140; na podstawie Herndon 2005).

Zdarzenie niepożądane	n	N	%
objawy grypopodobne	283	382	74,0
ból głowy	222	382	58,0
bóle mięśni	183	382	48,0
objawy przeziębienia	176	382	46,0
obrażenia w wyniku wypadku	172	382	45,0
ciężkie zdarzenia niepożądane	118	382	31,0
ciężkie zdarzenia niepożądane: zaostrenie MS	36	382	9,4
ciężkie zdarzenia niepożądane: obrażenia w wyniku wypadku	12	382	3,1
zdarzenia niepożądane związane z iniekcją leku	133	382	34,8
ból w miejscu iniekcji	78	382	20,4
wybroczyny w miejscu iniekcji	47	382	12,3
reakcje w miejscu podania	19	382	5,0
Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	9	382	2,0
zgon	1	382	0,3
depresja	151	382	39,5
depresja (związana z przyjmowanym lekiem)	22	151	14,6
podwyższona aktywność aminotransferazy alani- nowej stopnia 1. I 2.	160	381	42,0
podwyższona aktywność aminotransferazy alani- nowej stopnia 3. I 4.	7	381	1,8

Zdarzenie niepożądane	n	N	%
podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej stopnia 1. I 2.	97	381	25,5
podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. I 4.	7	381	1,8
niski poziom bilirubiny (≤ 3 mmol/l)	76	382	20,0
wysoki odsetek neutrofilii ($\geq 75\%$)	183	382	48,0
wysoki odsetek monocytów ($\geq 10,1\%$)	115	382	30,0
niska liczba leukocytów ($4,0 \times 10^3$ /ml)	157	382	41,0
niski odsetek limfocytów (15,4%)	157	382	41,0
niska liczba czerwonych krwinek ($3,9 \times 10^6$ / μ l)	122	382	32,0

4.2.7.3 Interferon beta

Informacje dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa leczenia interferonem beta, bez względu na rodzaj stosowanego przez pacjentów leku, podano w sposób opisowy wyłącznie w publikacji badania Paolillo 2002. W pozostałych publikacjach tj. Chan 2011 i Drulovic 2013 nie podano informacji o bezpieczeństwie leku.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania interferonów beta podczas badania Paolillo 2002 zestawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Bezpieczeństwo interferonu beta w trakcie obserwacji długoterminowej.

Badanie	Okres obserwacji	Bezpieczeństwo
Paolillo 2002	6 lat	Leczenie interferonem beta w różnych dawkach było dobrze tolerowane podczas leczenia długoterminowego a większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym stopniu nasilenia. Leczenie przerwało 16% pacjentów (11/68) z czego żaden przypadek nie dotyczył zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Podczas badania wystąpił jeden zgon, nie mający związku z przyjmowanym leczeniem.

4.2.7.4 Octan glatirameru

Informacje dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa leczenia octanem glatirameru podano w sposób opisowy we wszystkich publikacjach włączonych do przeglądu: Miller 2008, Ford 2010 (długoterminowej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania Copolymer-1) i Boiko 2013.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania octanu glatirameru z poszczególnych badań zestawiono w Tab. 41.

Tab. 41. Bezpieczeństwo octanu glatirameru w trakcie obserwacji długoterminowej.

Badanie	Okres obserwacji	Bezpieczeństwo
Miller 2008	do 22 lat	Stosowanie octanu glatirameru było bezpieczne i dobrze tolerowane. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi u $\geq 50\%$ pacjentów były reakcje w miejscu podania takie jak bolesność, zaczerwienienie, obrzęk i świąd. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła lipoatrofia wyniósł 30% (6/18). Żaden z pacjentów włączonych do badania nie zgłaszał wystąpienia martwicy skóry.
Copolymer-1 (Ford 2010)	15 lat	Raportowane zdarzenia niepożądane, uważane za mające związek z przyjmowaną terapią, były zgodne z dotychczas znanym profilem bezpieczeństwa octanu glatirameru i dotyczyły: reakcji w miejscu podania leku (np. rumień, ból, obrzęk, zgrubienia) oraz objawów związanych z natychmiastową reakcją po wstrzyknięciu (np. rozszerzenie naczyń krwionośnych, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, tachykardia, duszność). Nie stwierdzono występowania zdarzeń niepożądanych zależnych od czasu stosowania leku. Brak jest dowodów na występowanie zaburzeń hematologicznych, wątroby, nerek, immunosupresji, występowanie choroby nowotworowej lub wpływu na rozwój innych chorób autoimmunologicznych. Podczas stosowania leku wystąpił jeden zgon spowodowany zapaleniem płuc, nie mającym związku z przyjmowanym lekiem.
Boiko 2013	10 lat	Octan glatirameru stosowany u chorych przez 10 był dobrze tolerowany. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje miejscowe, które stwierdzono w różnym momencie leczenia u 16 pacjentów (21,6%), choć tylko u 3 pacjentów (4%) wystąpiła lipodystrofia. Działania niepożądane nie były przyczyną rezygnacji z badania żadnego z pacjentów. Stwierdzono 5 przypadków łagodnej reakcji naczyniowej o charakterze systemowym.

4.2.7.5 Informacje z URPL, FDA i EMA

W analizie problemu decyzyjnego dotyczącego długoterminowej skuteczności IFN β -1b zamieszczono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowanych po wprowadzeniu produktu Betaferon[®] do obrotu oraz najważniejsze specjalne zastrzeżenia i środki ostrożności dotyczące leku. W dniu 21.02.2014 przeszukano strony internetowe URPL, EMA i FDA. Nie znaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem leku Betaferon[®].

5 OGRANICZENIA ANALIZY

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowej terapii interferonem beta-1b w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego została przeprowadzona na podstawie wszystkich dostępnych dowodów naukowych. Do przeglądu systematycznego włączono 13 badań w tym: jedno badanie stanowiące kontrolowaną próbę kliniczną bez randomizacji, jedno badanie prospektywne kohortowe oraz 11 opisów serii przypadków (badania pretest/postest). Wiarygodność badań opisowych jest mniejsza niż badań z grupą kontrolną.

Wobec powyższego dużym ograniczeniem analizy jest brak danych z randomizowanych badań klinicznych oraz obserwacyjnych badań z grupą kontrolną, w których poddano ocenie długoterminowej (powyżej 6 lat) skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1b w porównaniu z aktywnym komparatorem lub brakiem leczenia. Spośród włączonych badań tylko dwa miały grupę kontrolną: w badaniu Patti 2006 porównano długoterminową skuteczność IFNb-1b z IFNb-1 natomiast w badaniu Drulovic 2013 stale stosujących interferony beta, jednak bez rozróżnienia na IFNb-1b i IFNb-1a, z grupą nie leczonych. Z tego względu oszacowanie efektu długoterminowego leczenia IFNb-1b w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w I linii leczenia lub brakiem leczenia jest ograniczone.

Poszczególne badania różniły się pomiędzy sobą czasem ekspozycji na lek, okresem obserwacji, definicją ocenianych punktów końcowych i grup, w których prezentowano efekty zdrowotne w publikacjach poszczególnych badań. Ponadto w trzech badaniach przedstawiono skumulowaną skuteczność interferonów beta (bez rozróżnienia na IFNb-1b i IFNb-1a). Ze względu na powyższą niejednorodność włączonych badań nie kumulowano wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla interferonu beta-1b i komparatorów a wyniki poddano wyłącznie analizie jakościowej.

Ponadto wszystkie odnalezione badania dotyczyły długoterminowej skuteczności leków stosowanych w leczeniu RRMS u dorosłych. Nie odnaleziono badań dotyczących populacji pediatrycznej, spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Jedynym odnalezionym badaniem dotyczącym długoterminowego leczenia dzieci było badanie Ghezii 2009⁴², które odrzucono ze względu na duży odsetek chorych przerywających terapię lub zmieniających ją przed upływem 6 lat. Wyniki badania Ghezii 2009 przedstawiono w dyskusji (patrz rozdz. 6.3).

Ograniczeniem analizy jest również brak precyzyjnych informacji dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa interferonu beta-1a i pozostałych leków stosowanych w I linii leczenia RRMS. W części badań podano wyłącznie w sposób opisowy informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas długoterminowej obserwacji, natomiast w przypadku 4 badań nie podano informacji dotyczących bezpieczeństwa.

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b w długoterminowym (powyżej 6 lat[†]) leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (URPL, EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano zarówno badań bezpośrednio porównujących interferon beta-1b z interferonem beta-1a, octanem glatirameru, brakiem leczenia, jak również badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, w których oceniane interwencje stosowano długoterminowo.

W wyniku systematycznego wyszukiwania do raportu włączono 13 badań opisanych w 19 publikacjach z czasopism recenzowanych. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących interferon beta-1b z innymi lekami stosowanymi w I linii leczenia RRMS lub brakiem leczenia. Do przeglądu zakwalifikowano 1 kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji (typ II C wg wytycznych AOTM), 1 badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną (typ III B) i 11 badań opisowych (10 badań typu IV A i jedno badanie typu IV B).

Jakość badań nierandomizowanych, ale z grupami kontrolnymi została oceniona przy pomocy skali Newcastle-Ottawa Scale. W ocenie uwzględniono sposób doboru pacjentów, sposób oceny efektów zdrowotnych, występujące czynniki zakłócające dla badań kohortowych. Ocenie poddano dwa badania. Włączone badania charakteryzowały się umiarkowaną i dobrą jakością i otrzymały średnio 6,5 punktów na 9. Obniżenie punktacji w obu badaniach wynikało z niereprezentatywności grupy kontrolnej, braku zaślepienia oceniających oraz braku informacji dotyczącej odsetka populacji, u której oceniane były efekty zdrowotne.

[†] Dotychczas leczenie w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego” (B.29) ograniczone jest do 60 miesięcy. Ministerstwo Zdrowia może rozważać całkowite zniesienie ograniczenia czasowego lub wydłużenie dozwolonego czasu o jakiś okres. W tym drugim przypadku, trudno wyobrazić sobie aby ktokolwiek był zainteresowany wydłużeniem Programu o mniej niż 1 rok. Czyli, realnie, najmniejsze wydłużenie, które może mieć miejsce to wydłużenie do 6 lat. W konsekwencji, aby decydent mógł podjąć racjonalną decyzję należy mu przedstawić wyniki leczenia w okresie co najmniej 6 lat. Badania z okresem leczenia od 5 do 6 lat, nie wnoszą żadnej wartości i nie poprawią decyzji, bo z pewnością nie jest rozważane wydłużenie Programu o kilka miesięcy. Na potrzeby analizy, przyjęto założenie, że „leczenie długoterminowe” będzie rozumiane jako leczenie min. 6-letnie. W konsekwencji do analizy nie zakwalifikowało się szereg badań o pośrednim czasie terapii: O'Rourke 200750 (śr. 61 mies.), Rio 200654 (śr. 62,9 mies.), Rovaris 200755 (śr. 5,8 lat), Shirani 201264 (śr. 5,1 lat), Trojano 200669 (śr. 5,3 lat), czy Trojano 200770 (śr. 5,7 lat). Uwzględnienie tych badań stanowiłoby błąd systematyczny.

Zakres punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie określono na podstawie kryteriów oceny skuteczności leczenia w ramach aktualnego programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”.² W ramach analizy przyjęto szersze, ogólne definicje poszczególnych punktów końcowych skuteczności leczenia względem Programu leczenia stwardnienia rozsianego.

Wobec powyższego skuteczność interferonu beta-1b i komparatorów oceniono na podstawie punktów końcowych dotyczących: częstości rzutu choroby, stopnia niepełnosprawności ruchowej ocenianej wg rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS), progresji do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego, zmian widocznych w obrazowaniu rezonansem magnetycznym w sekwencji T2 oraz po wzmocnieniu gadolinem (Gd+). Długoterminowe bezpieczeństwo oceniano na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Ze względu na niejednorodność włączonych badań pod względem czasu obserwacji, czasu ekspozycji na poszczególne leki, definicje punktów końcowych i grupy w których oceniano efekty zdrowotne nie kumulowano wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla interferonu beta-1b i komparatorów. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej.

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1b: 1 kontrolowane badanie IFNb-1b vs IFNb-1a bez randomizacji, N=126; 3 badania opisowe, N=314. W poszczególnych badaniach okres obserwacji wyniósł od 6 do 16 lat.

Długookresowe leczenie IFNb-1b wiązało się, ze zmniejszeniem średniej rocznej częstości rzutów do poziomu w zakresie od 0,07 rzutu/rok do 0,41 rzutu/rok wśród leczonych IFNb-1b przez okres 6 lat. W dwóch badaniach wykazano istotne zmniejszenie średniej rocznej częstości rzutów względem wartości wyjściowej. Nie wykazano istotnej różnicy w średniej częstości rzutów na koniec 6-letniej terapii IFNb-1b w porównaniu z IFNb-1a ($p=0,43$).

Prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 6 punktów wg skali niepełnosprawności ruchowej (EDSS) (patrz aneks 8.11) było najmniejsze w grupie pacjentów stosujących IFNb-1b przez okres $\geq 12,8$ roku w porównaniu z grupami stosującymi lek krócej (1,6-12,8 roku i $< 1,6$ roku), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Czas do wystąpienia co najmniej 6 punktów wg skali EDSS był mniejszy w przypadku chorych leczonych ponad 12 lat i wyniósł 13,6 roku w porównaniu z 10,5 roku i 8,3 roku w grupach stosujących lek odpowiednio przez 1,6-12,8 roku i $< 1,6$ roku.⁵ Nie wykazano istotnej różnicy w szansie wystąpienia zwiększenia, zmniejszenia lub braku zmiany stopnia niepełnosprawności wśród pacjentów leczonych przez 6 lat IFNb-1b w porównaniu z leczonymi IFNb-1a. Podczas długoterminowej obserwacji nie wykazano istotnej różnicy w prawdopodobieństwie progresji do postaci wtórnie postępującej zarówno w

grupach o różnym czasie ekspozycji na lek jak i w porównaniu IFNb-1a z IFNb-1b. U osób dłużej leczonych IFNb-1b ($\geq 12,8$ roku) rozwój do postaci SPMS następował średnio po 13,8 roku w porównaniu do 11,4 roku u chorych leczonych krócej ($< 1,6$ roku). Wynik między grupami nie był istotny statystycznie.⁵

Długoterminowe stosowanie interferonu beta-1b wiązało się z występowaniem objawów grypopodobnych, gorączki, reakcji w miejscu podania leku, złego samopoczucia, bóli mięśniowych, zmęczenia. Podczas długotrwałego leczenia interferonem beta-1b nie odnotowano zdarzeń niepożądanych nie raportowanych w czasie krótkookresowych badań randomizowanych.

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1a: 2 badania opisowe dotyczące skuteczności N=504; 1 badanie opisowe dotyczące wyłącznie bezpieczeństwa; N=382. W poszczególnych badaniach okres obserwacji wyniósł od 8 do 15 lat.

Leczenie IFNb-1a (Rebif®) przez okres 8 lat wiązało się ze zmniejszeniem średniej rocznej częstości rzutów – istotną różnicę zaobserwowano zarówno w porównaniu grupy leczonej IFNb-1a 44 μ g jak i IFNb-1a 22 μ g w porównaniu z grupą z odroczonego leczeniem. Stosowanie IFNb-1a wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem braku rzutu choroby w grupie leczonych IFNb-1b 44 μ g w porównaniu z grupą z odroczonego leczeniem ($p=0,027$). Podczas 8-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania PRISMS odsetek chorych, u których wystąpiła progresja do postaci wtórnie postępującej w całej kohorcie objętej obserwacją długoterminową wyniósł około 20%. Pacjenci stale leczeni IFNb-1a (Avonex®) w ciągu 15-letniej obserwacji uzyskiwali istotnie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia 4, 6 i 7 pkt. wg skali EDSS w porównaniu z pacjentami aktualnie nie leczonymi, którzy przerwali leczenie IFNb-1a w przeszłości. Średnia końcowa liczba punktów EDSS jak i średnia zmiana liczby punktów EDSS względem stanu początkowego była istotnie mniejsza w grupie obecnie stosujących IFNb-1a w porównaniu z pacjentami aktualnie nie leczonymi IFNb-1a ($p=0,011$ w obu przypadkach).

Długoterminowe stosowanie interferonu beta-1a było dobrze tolerowane i wiązało się z zaburzeniami w miejscu podania leku, objawami grypopodobnymi, bólami głowy, bólem mięśni i objawami przeziębienia. Najczęstszą przyczyną rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych były objawy grypopodobne. Podczas długoterminowego stosowania IFNb-1a nie stwierdzono występowania nowych, nie odnotowanych wcześniej zdarzeń niepożądanych.

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo interferonów beta (bez rozróżnienia na IFNb-1b i IFNb-1a): 1 badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, N=419; 2 badania opisowe, N=129. W poszczególnych badaniach okres obserwacji wyniósł od 6 do 10 lat.

Po zakończeniu długoterminowej terapii interferonami beta zaobserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości rzutów względem wartości początkowej do poziomu 0,67 rzutów na rok. Średnia liczba punktów w skali niepełnosprawności ruchowej EDSS była większa na koniec okresu obserwacji względem poziomu wyjściowego. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Europie, prawdopodobieństwo osiągnięcia 4 i 6 punktów wg skali EDSS i progresji do postaci wtórnie postępującej była istotnie mniejsza w grupie leczonych interferonami beta w porównaniu z chorymi nie otrzymującymi terapii modyfikującej przebieg choroby. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa, stabilizacja lub pogorszenie niepełnosprawności wyniósł odpowiednio 15%, 45% i 40%. Średnia powierzchnia zmian Gd+ (cm³) była istotnie mniejsza w porównaniu z poziomem wyjściowym przed leczeniem interferonem beta.

Leczenie interferonami beta w różnych dawkach było dobrze tolerowane podczas leczenia długoterminowego a większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była o łagodnym stopniu nasilenia.

Długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo octanu glatirameru: 3 badania opisowe, N=359. W poszczególnych badaniach okres obserwacji wyniósł od 6 do 22 lat.

Podczas długoterminowego leczenia octanem glatirameru wykazano zmniejszenie rocznej częstości rzutów w porównaniu z poziomem wyjściowym do poziomu 0,10 rzutów/rok w całej kohorcie pacjentów poddanych obserwacji do 22 lat do 0,56 w kohorcie pacjentów wycofanych z leczenia octanem glatirameru podczas 15-letniej obserwacji. Podczas długookresowych badań octanu glatirameru nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie szansy wystąpienia poprawy, pogorszenia lub stabilizacji liczby punktów wg skali EDSS. Leczenie octanem glatirameru wiązało się ze zwiększeniem końcowej liczby punktów wg EDSS względem stanu początkowego przed leczeniem. W jednym z badań stosowanie octanu glatirameru wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem progresji do postaci wtórnie postępującej w czasie 15-letniego okresu obserwacji wśród pacjentów kontynuujących leczenie w porównaniu z wycofanymi z leczenia octanem glatirameru (p=0,004). Zaznaczyć należy, że średni czas trwania choroby i średni czas obserwacji u pacjentów kontynuujących leczenie octanem glatirameru, u których wystąpiła progresja do SPMS, były dłuższe w porównaniu z pozostałymi grupami i wyniosły odpowiednio 23 lata i 12 lat w porównaniu do 16 i 6 lat wśród pacjentów wycofanych z leczenia octanem glatirameru.¹⁹ Podczas leczenia octanem glatirameru zaobserwowano istotne zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia co najmniej jednej zmiany Gd+ w grupie pacjentów stale leczonych w porównaniu z grupą chorych, którzy przerywali leczenie.

Stosowanie octanu glatirameru było bezpieczne i dobrze tolerowane. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu podania takie jak bolesność, zaczerwienienie, obrzęk i świąd oraz objawy związane z natychmiastową reakcją po wstrzyknięciu o łagodnym nasileniu (np. rozszerzenie naczyń krwionośnych, ból w

klatce piersiowej, kołatanie serca, tachykardia, duszność). Nie stwierdzono występowania zdarzeń niepożądanych zależnych od czasu stosowania leku.

6.3 Wyniki innych analiz

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności interferonu beta-1a, interferonu beta-1b i octanu glatirameru w populacji pediatrycznej opisane przez Ghezzi i wsp. (2009⁴²). Publikację Ghezzi 2009 odrzucono z głównej analizy z uwagi na wysoki odsetek pacjentów zmieniających leczenie lub rezygnujących z leczenia podczas okresu obserwacji (porównaj Tab. 43 poniżej).

Badanie Ghezzi 2009 jest opisem serii przypadków (typ IV A wg klasyfikacji AOTM), oceniającym efekt leczenia u chorych ze rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, rozpoczynających leczenie przed ukończeniem 16. roku życia. Długoterminową skuteczność oceniono w populacji 63 dzieci leczonych IFNb-1a (Avonex®; N=37) przez 23 mies., IFNb (Rebif®/Betaferon®, N=17) przez 41 mies. i octanem glatirameru przez 33 mies. (N=9) w ramach badania Ghezzi 2005²⁷, które kontynuowały leczenie przez kolejne 49, 56 i 58 miesięcy odpowiednio w każdej z grup. Całkowity średni okres obserwacji w grupie stosujących IFNb-1a, IFNb i octan glatirameru wyniósł odpowiednio 5,9; 7,7 i 7,2 roku.⁴²

Podczas długoterminowego leczenia wiele chorych zmieniło leczenie lub przerywało terapię (Tab. 43). Niemniej jednak średnia roczna częstość rzutów na koniec okresu obserwacji pozostawała na niskim poziomie. Końcowa średnia częstość rzutów spadła w stosunku do poziomu wyjściowego i wyniosła od 0,3 do 0,4 rzutów w poszczególnych grupach. Niepełnosprawność ruchowa oceniona wg skali EDSS pozostawała na porównywalnym, niskim poziomie odnotowywanym przed leczeniem lub ulegała nieznacznemu pogorszeniu (Tab. 42).

Tab. 42. Długoterminowe efekty zdrowotne w populacji rozpoczynającej leczenie przed 16. rokiem życia: średnia roczna częstość rzutów i liczba punktów wg skali EDSS (wg Ghezzi 2009⁴²).

Grupa	N	Przed leczeniem		Po 72 mies. obserwacji		Różnica
		średnia	±SD	średnia	±SD	
roczna częstość rzutów						
IFNb-1a (Avonex®)	37	2,4	1,0	0,4	0,4	2,0
IFNb (Rebif®/Betaferon®)	17	3,2	2,3	0,5	0,4	2,7
octan glatirameru	9	2,8	1,2	0,3	0,3	2,5
liczba punktów wg skali EDSS						
IFNb-1a (Avonex®)	37	1,4	1,2	1,7	1,1	-0,3
IFNb (Rebif®/Betaferon®)	17	1,7	0,8	2,2	1,6	-0,5
octan glatirameru	9	1,1	0,5	0,9	1,0	0,2

Tab. 43. Odsetek pacjentów kontynuujących długoterminowe leczenie w poszczególnych grupach podczas badania Ghezzi 2009.⁴²

IFNb-1a (Avonex®); N=37	IFNb (Rebif®/Betaferon®); N=17	Octan glatirameru; N=9
16 pacjentów (43%) kontynuowało leczenie IFNb-1a przez średnio 5,9 roku. Pozostali chorzy przeszli na wyższą dawkę IFNb (N=11), na leczenie immunoglobulinami (N=1) lub przerwało leczenie (N=9).	Spośród wszystkich pacjentów z grupy 2 kontynuowało leczenie IFNb (12%) pozostali zmienili dawkę (N=2), przeszli na leczenie produktem Avonex® (N=3), otrzymało inne leczenie (N=9) lub przerwało leczenie (N=1).	Spośród wszystkich pacjentów z grupy 4 (44%) kontynuowało leczenie pozostali przeszli na leczenie IFNb (N=3) lub otrzymywali inne leki (N=2).

7 WNIOSKI

Skuteczność leczenia długoterminowego interferonem beta-1b rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego jest porównywalna z interferonem beta-1a i octanem glatirameru. Długotrwałe leczenie interferonem beta-1b wiąże się z zachowaniem niskiego rocznego wskaźnika rzutów choroby i zatrzymania postępu niepełnosprawności ruchowej oraz progresji choroby do postaci wtórnie postępującej u części pacjentów co wykazano w badaniach z okresem obserwacji sięgającym od 8 do 16 lat. Korzystny efekt zdrowotny stosowania interferonów beta wykazano w porównaniu z brakiem leczenia w badaniach trwających do 10 lat. Leczenie interferonem beta-1b w długim horyzoncie czasowym jest bezpieczne - wiąże się z występowaniem reakcji w miejscu podania leku i objawami grypopodobnymi. Podczas długotrwałego leczenia interferonem beta-1b, nie odnotowano żadnych nowych i nieprzewidzianych zdarzeń niepożądanych względem zdarzeń odnotowanych w badaniach randomizowanych. Należy podkreślić, że w każdym z odnalezionych badaniach leczenie interferonem beta-1b trwało dopóki przynosiło korzystny efekt zdrowotny dla pacjenta. Tym samym zasadnym wydaje się być zniesienie obecnego 5-letniego ograniczenia czasowego finansowania terapii stwardnienia rozsianego lekami I rzutu.

8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności leków stosowanych w I linii leczenia RRMS w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 21.02.2014.

1.	Multiple Sclerosis[Mesh]	42717
2.	Multiple Sclerosis [tw]	55325
3.	sclerosis multiplex [tw]	45
4.	#1 OR #2 OR #3	55935
5.	Interferon-beta[Mesh]	6991
6.	Interferon beta [tw]	8872
7.	Avonex [tw]	268
8.	Rebif [tw]	207
9.	betaseron [tw]	142
10.	Extavia [tw]	11
11.	betaferon [tw]	137
12.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	8910
13.	copolymer 1 [Supplementary Concept]	935
14.	copolymer 1 [tw]	1014
15.	glatiramer acetate [tw]	1018
16.	Copaxone [tw]	219
17.	Glatiramer [tw]	1047
18.	cop-1 [tw]	117
19.	cop1 [tw]	339
20.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1810
21.	#12 OR #20	10043
23.	#21 AND #4	4087
24.	Follow-Up Studies[Mesh]	479905
25.	follow*up [tw]	883940
26.	long*term follow*up [tw]	37139
27.	extension study [tw]	753
28.	„Longitudinal Studies”[Mesh]	839518

29.	long*term [tw]	529890
30.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	1578183
31.	#23 AND #30	1022

8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności leków stosowanych w I linii leczenia RRMS w bazie EMBASE na dzień 21.02.2014.

1.	'multiple sclerosis'/exp AND [embase]/lim	63640
2.	'interferon beta':ab,ti AND [embase]/lim	2913
3.	avonex:ab,ti AND [embase]/lim	380
4.	rebif:ab,ti AND [embase]/lim	327
5.	betaseron:ab,ti AND [embase]/lim	157
6.	extavia:ab,ti AND [embase]/lim	20
7.	betaferon:ab,ti AND [embase]/lim	249
8.	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	3285
9.	'copolymer 1':ab,ti AND [embase]/lim	207
10.	'glatiramer acetate':ab,ti AND [embase]/lim	1519
11.	copaxone:ab,ti AND [embase]/lim	314
12.	glatiramer:ab,ti AND [embase]/lim	1591
13.	'cop 1':ab,ti AND [embase]/lim	132
14.	cop1:ab,ti AND [embase]/lim	168
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	2029
16.	#8 OR #15	4797
17.	#1 AND #16	3612
18.	'follow-up studies'/exp AND [embase]/lim	651522
19.	'follow-up'/exp AND [embase]/lim	651522
20.	'longitudinal studies'/exp AND [embase]/lim	42689
21.	'long-term':ab,ti AND [embase]/lim	545922
22.	'extension study':ab,ti AND [embase]/lim	1423
23.	'long-term follow-up':ab,ti AND [embase]/lim	42849
24.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	1122991
25.	#17 AND #24	916

8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności leków stosowanych w I linii leczenia RRMS w bazie Cochrane na dzień 21.02.2014.

1.	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees	1729
2.	multiple sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3452
3.	sclerosis multiplex:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
4.	#1 OR #2 OR #3	3456
5.	MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees	495
6.	Interferon-beta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	852
7.	Avonex:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	79
8.	Rebif:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75
9.	betaseron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38
10.	Extavia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
11.	betaferon:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
12.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	893
13.	copolymer 1:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	181
14.	glatiramer acetate:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	156
15.	Copaxone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41
16.	Glatiramer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	177
17.	cop-1:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
18.	cop1:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
19.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	355
20.	#12 OR #19	1183
21.	#4 AND #20	786
22.	MeSH descriptor: [Follow-Up Studies] explode all trees	40719
23.	follow-up:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	93804
24.	long term follow-up:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15447
25.	extension study:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4265
26.	longitudinal studies:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7514
27.	long-term:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	40305
28.	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	126461
29.	#21 AND #28	239

Interferon beta-1b (Betaferon®) w długoterminowym leczeniu RRMS. Analiza kliniczna

30.	#29 in Cochrane Reviews	11
31.	#29 in Other Reviews	1
32.	#29 in Clinical Trials	220
33.	#29 in Methods Studies	2
34.	#29 in Technology Assessments	0
35.	#29 in Economic Evaluations	5
36.	#29 in Cochrane Groups	0

8.4 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.²⁸

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

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

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

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

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

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

Odjąć 1 punkt, jeśli:

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

8.5 Skala oceny jakości badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS): Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Opracowano na podstawie Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.²⁹

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji *
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - a. tak *
 - b. nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *

- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) *
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *
 - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a. tak *
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ___ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano

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

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

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

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Grupa	N	Odsetek kobiet % (n)	Wiek lata (SD)	Czas trwania choroby lata (SD)	Roczny wskaźnik rzutów (SD)	Liczba punktów wg skali EDSS, liczba (SD)

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy kategori- czny	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p

Badanie	Punkt końcowy	Okres leczenia lub obserwacji (lata)	grupa	Wartość początkowa przed rozpoczęciem leczenia			Wartość końcowa			Różnica p*
				Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	

8.7 Zestawienie zakwalifikowanych do przeglądu badań wtórnych dotyczących długoterminowej skuteczności interferonu beta-1b

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

8.8 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Nie oceniano żadnej publikacji dotyczącej długoterminowej skuteczności interferonu beta-1b na podstawie pełnego tekstu. Wszystkie odnalezione opracowania wtórne odrzucono na podstawie tytułu i abstraktu.

8.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących interferonu beta-1b i komparatorów

Publikacja	Uwagi	Podtyp badania*
Ebers 2010 ⁵	Długoterminowa obserwacja pacjentów zrandomizowanych do badania IFNB Multiple Sclerosis Study Group (IFNB MS).	IV A
Ebers 2009 ⁶		
Reder 2010 ⁷		
Bencsik 2006 ⁹	-	IV A
Knobler 1993 ¹⁰	-	IV A
Patti 2006 ¹¹	-	II C
Kappos 2006 ¹²	Długoterminowa obserwacja pacjentów zrandomizowanych do badania PRISMS.	IV A
Bermel 2010 ¹³ (ASSURANCE)	Długoterminowa obserwacja pacjentów zrandomizowanych do badania Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG).	IV A
Herndon 2005 ¹⁴	-	IV A
Drulovic 2013 ¹⁵	-	III B
Chan 2011 ¹⁶	-	IV B
Paolillo 2002 ¹⁷	-	IV A
Ford 2010 ¹⁹	Długoterminowa obserwacja pacjentów włączonych do badania Copolymer-1.	IV A
Ford 2006 ²⁰		
Johnson 2005 ²¹		
Johnson 2003 ²²		
Wolinsky 2001 ²³		
Boiko 2013 ²⁴	-	IV A
Miller 2008 ²⁵	-	IV A
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 3		

8.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Powód odrzucenia
Balak 2013 ³⁰	Średni czas leczenia 5 lat
Beer 2011 ³¹	Do badania kwalifikowano zarówno pacjentów z RRMS jak i CIS, brak informacji o odsetku zakwalifikowanych pacjentów z CIS
Bermel 2013 ³²	Brak wyników dla pacjentów stosujących określony lek
Boz 2007 ³³	Kryterium włączenia – terapia powyżej 3 lat, średni czas trwania obserwacji ok. 5 lat
Carmona 2008 ³⁴	Średni czas trwania obserwacji – 4,6 roku.
Copolla 2006 ³⁵	Średni czas obserwacji 3,7 roku.
Debouverie 2007 ³⁶	Jedynie 55,1% pacjentów było leczonych przez co najmniej 4 lata; mniej niż 25% pacjentów leczonych było przez 6 lat; brak przedstawienia wyników wśród pacjentów leczonych powyżej 5 lat.
Evans 2012 ³⁷	Nie dotyczy skuteczności ani bezpieczeństwa terapii.
Fisher 2000 ³⁸	Brak informacji o leczeniu stosowanym podczas okresu obserwacji.
Fisher 2002 ³⁹	Łączny średni czas leczenia < 6 lat
Frisullo 2014 ⁴⁰	Średni czas obserwacji 51,2 mies.
Gajofatto 2009 ⁴¹	Łączny czas leczenia < 5 lat
Ghezzi 2009 ⁴²	Wysoki odsetek pacjentów zmieniających leczenie lub odpadających z leczenia przed upływem 6 letniego okresu obserwacji.
Goodin 2012 ⁴³	Badanie dotyczy 21-letniego okresu obserwacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania IFNB MS, jednak nie sprecyzowano czasu ekspozycji na IFNB-1b w poszczególnych grupach. Po zakończeniu badania randomizowanego pacjenci mogli przyjmować dowolny lek zalecony przez lekarza. Ostatnie dane dotyczące stosowanych leków przez pacjentów zabierane były podczas 16-letniej obserwacji.
Kalincik 2012 ⁴⁴	Średni czas trwania terapii - 43 miesiące.
Kappos 2009 ⁴⁵	Nie dotyczy pacjentów z RRMS.
Kinkel 2006 ⁴⁶	Nie dotyczy pacjentów z RRMS.
Macbeth 2007 ⁴⁷	Opis przypadku leczenie < 6 lat.
Milanese 2005 ⁴⁸	Czas leczenia < 6 lat.
Miller 2003 ⁴⁹	Niejasne informacje dt. terapii pacjentów w okresie od zakończenia RCT, do momentu przeprowadzenia badania jakości życia.
O'Rourke 2007 ⁵⁰	Średni czas leczenia IFNB - 61 miesięcy.

Kod badania	Powód odrzucenia
Patti 2014 ⁵¹	Brak wyników po 6 latach leczenia.
Porcel 2006 ⁵²	Brak szczegółowych informacji o stosowanym preparacie; nie sprecyzowano postaci MS.
Rice 1999 ⁵³	Średni czas leczenia IFNb-1b < 6 lat.
Rio 2006 ⁵⁴	Średni czas obserwacji 62,9 miesięcy.
Rovaris 2007 ⁵⁵	Średni czas obserwacji 5,8 roku.
Ruocco 2012 ⁵⁶	Brak klinicznie istotnych punktów końcowych, brak rozróżnienia wyników dla pacjentów stosujących poszczególne leki.
Rudick 2005 ⁵⁷	Średni czas leczenia IFNb < 6 lat, nieodpowiednie punkty końcowe (porównanie dwóch metod szacowania progresji niepełnosprawności).
Rudick 2010 ⁵⁸	Średni czas leczenia IFNb < 6 lat, nieodpowiednie punkty końcowe (porównanie dwóch metod szacowania progresji niepełnosprawności).
Ruggieri 2003 ⁵⁹	Czas leczenia < 6 lat (śr. około 2 lat).
Russo 2004 ⁶⁰	Czas leczenia < 6 lat (śr. 3,5 roku).
Sandberg-Wollheim 2011 ⁶¹	Czas leczenia < 6 lat.
Schwid 2007 ⁶²	Nieodpowiednie punkty końcowe - dotyczy oceny funkcji poznawczych wśród pacjentów biorących udział w przedłużonej fazie badania Copolymer-1.
Scott 2013 ⁶³	Nie dotyczy długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w I linii MS.
Shirani 2012 ⁶⁴	Mediana okresu obserwacji 5,1 roku.
Sibley 1995 ⁶⁵	Czas leczenia < 6 lat (mediana 48 mies.).
Sindic 2005 ⁶⁶	Mediana okresu obserwacji 5,8 roku.
Tremlett 2004 ⁶⁷	Czas leczenia < 6 lat (do śr. 30 mies.).
Trojano 2005 ⁶⁸	Brak danych o średnim okresie obserwacji; obserwacja była prowadzona nie dłużej niż 6 lat.
Trojano 2006 ⁶⁹	Średnia długość leczenia w grupie o najdłuższym leczeniu (>4 lat) wynosiła 5,3 roku.
Trojano 2007 ⁷⁰	Mediana okresu obserwacji - 5,7 roku.
Trojano 2009 ⁷¹	Nieodpowiednie punkty końcowe - ocena wpływu momentu rozpoczęcia leczenia na skuteczność, mediana czasu leczenia < 5 lat
Tsai 2013 ⁷²	Czas leczenia < 6 lat.
Uitdehaag 2011 ⁷³	Analiza post-hoc wyników populacji pierwotnie włączonej do badania PRISMS.
Veugelers 2009 ⁷⁴	Okres leczenia lekami pierwszej linii < 6 lat (mediana 2,5 roku), nie odpowiednie punkty końcowe.
Weinstock-Guttman 2003 ⁷⁵	Nie dotyczy długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leków modyfikujących przebieg choroby stosowanych w I linii MS
Zwibel 2006 ⁷⁶	Czas leczenia < 6 lat.

8.11 Skala EDSS⁷⁷

Tab. 44. Opis rozszerzonej skali niepełnosprawności.

Liczba punktów	Objawy obecne w badaniu neurologicznym
0,0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS).
1,0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS.
1,5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS.
2,0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
2,5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1).
3,0	Pacjent w pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
3,5	Pacjent w pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).
4,0	Pacjent w pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.
4,5	Pacjent w pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5,0	Pacjent zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS-jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.
5,5	Pacjent zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).
6,0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją

	przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).
6,5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).
7,0	Pacjent niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).
7,5	Pacjent niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
8,0	Zasadniczo pacjent jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4).
8,5	Pacjent przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedna lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
9,0	Pacjent leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).
9,5	Pacjent leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).
10,0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.

8.12 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 21.02.2014
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 3.2 i 4.2.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 2 i 3.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdział 2 i 3.2 i 4.2
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2 i aneks 8.9
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2, 8.3
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2 Ryc. 1
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.2
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.6 i 4.2.7
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.2.7.5
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nie dotyczy

SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	16
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	19
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	21
Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego leków stosowanych w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.....	28
Tab. 5. Jakość badań obserwacyjnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.....	34
Tab. 6. Podsumowanie oceny Jakości badań obserwacyjnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, według skali Newcastle-Ottawa Scale.....	36
Tab. 7. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w I linii leczenia RRMS.....	37
Tab. 8. Porównanie charakterystyki pacjentów w momencie kwalifikacji do poszczególnych badań włączonych do przeglądu.....	40
Tab. 9. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	43
Tab. 10. Długoterminowa skuteczność interferonu beta-1b: punkty końcowe dotyczące stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.....	46
Tab. 11. Skuteczność długoterminowa interferonu beta-1b: stopień niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyniku: średnia różnica.....	47
Tab. 12. Długoterminowa skuteczność interferonu beta-1b: progresja do postaci wtórnie postępującej. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.....	49
Tab. 13. Skuteczność długoterminowa interferonu beta-1b: brak rzutów choroby. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.....	51
Tab. 14. Skuteczność długoterminowa interferonu beta-1b: częstość rzutów choroby.....	51
Tab. 15. Długoterminowa skuteczność interferonu beta-1a: punkty końcowe dotyczące stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.....	54
Tab. 16. Skuteczność długoterminowa interferonu beta-1a: stopień niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyniku: średnia różnica.....	55
Tab. 17. Długoterminowa skuteczność interferonu beta-1a: progresja do postaci wtórnie postępującej. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.....	58
Tab. 18. Długoterminowa skuteczność interferonu beta-1a: brak rzutów choroby. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.....	60
Tab. 19. Długoterminowa skuteczność interferonu beta-1a: częstość rzutów choroby.....	61
Tab. 20. Skuteczność długoterminowa interferonu beta-1a: punkty końcowe dotyczące zmian w obrazach rezonansu magnetycznego.....	63
Tab. 21. Skuteczność długoterminowa interferonu beta: stopień niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyniku: ryzyko względne.....	65

Tab. 22. Skuteczność długoterminowa interferonu beta: stopień niepełnosprawności w badaniu Paolillo 2002. Miara wyniku: średnia ilość punktów wg skali EDSS.	66
Tab. 23. Skuteczność długoterminowa interferonu beta: stopień niepełnosprawności w badaniu Chan 2011. Miara wyniku: średnia ilość punktów wg skali EDSS.....	66
Tab. 24. Długoterminowa skuteczność interferonu beta, w badaniach w których nie sprecyzowano stosowanego produktu: progresja do postaci wtórnie postępującej. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.....	68
Tab. 25. Długoterminowa skuteczność interferonu beta, w badaniach w których nie sprecyzowano stosowanego produktu: częstość rzutów.....	70
Tab. 26. Skuteczność długoterminowa interferonu beta: zmiany w obrazowaniu MRI w badaniu Paolillo 2002. Miara wyniku: różnica średnich.	72
Tab. 27. Długoterminowa skuteczność octanu glatirameru: punkty końcowe dotyczące stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.....	74
Tab. 28. Skuteczność długoterminowa octanu glatirameru: stopień niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyniku: średnia różnica.	78
Tab. 29. Skuteczność długoterminowa octanu glatirameru w badaniu Boiko 2013: stopień niepełnosprawności wg skali EDSS. Miara wyniku: średnia różnica.	79
Tab. 30. Długoterminowa skuteczność octanu glatirameru: progresja do postaci wtórnie postępującej. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.	81
Tab. 31. Długoterminowa skuteczność octanu glatirameru: częstość rzutów choroby.	83
Tab. 32. Długoterminowa skuteczność octanu glatirameru: brak rzutów choroby. Miara wyników: iloraz szans i parametry bezwzględne.....	84
Tab. 33. Skuteczność długoterminowa octanu glatirameru: punkty końcowe dotyczące zmian w obrazach rezonansu magnetycznego. Miara wyniku: iloraz szans i parametry bezwzględne.....	87
Tab. 34. Skuteczność długoterminowa octanu glatirameru: punkty końcowe dotyczące zmian w obrazach rezonansu magnetycznego. Miara wyniku: średnia różnica.....	88
Tab. 35. Bezpieczeństwo interferonu beta-1b podczas terapii długoterminowej.....	89
Tab. 36. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas ostatnich dwóch lat podczas 16-letniej obserwacji u pacjentów pierwotnie włączonych do badania IFNM MS (na podstawie Reder 2010).....	90
Tab. 37. Bezpieczeństwo interferonu beta-1a w trakcie obserwacji długoterminowej.....	91
Tab. 38. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas długoterminowej obserwacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS (na podstawie Kappos 2006).....	91
Tab. 39. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas dodatkowej 6-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie włączonych do badania randomizowanego MSCRG (w gr. placebo N=103 i gr. IFNb-1a N=115) oraz pacjentów wcześniej nie uczestniczących w badaniu (nie leczonych wcześniej IFNb N=24 oraz leczonych IFNb-1b N=140; na podstawie Herndon 2005).....	92
Tab. 40. Bezpieczeństwo interferonu beta w trakcie obserwacji długoterminowej.....	93
Tab. 41. Bezpieczeństwo octanu glatirameru w trakcie obserwacji długoterminowej.....	94
Tab. 42. Długoterminowe efekty zdrowotne w populacji rozpoczynającej leczenie przed 16. rokiem życia: średnia roczna częstość rzutów i liczba punktów wg skali EDSS (wg Ghezzi 2009).....	101

Tab. 43. Odsetek pacjentów kontynuujących długoterminowe leczenie w poszczególnych grupach podczas badania Ghezzi 2009.....	101
Tab. 44. Opis rozszerzonej skali niepełnosprawności.....	119

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących długoterminowej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa interferonu beta-1b w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (diagram PRISMA). 25

- ¹⁷ Paolillo A, Pozzilli C, Giugni E, Tomassini V, Gasperini C, Fiorelli M et al. A 6-year clinical and MRI follow-up study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon-beta. *European Journal of Neurology* 2002; 9(6):645-655.
- ¹⁸ Pozzilli C, Bastianello S, Koudriavtseva T, et al. Magnetic resonance imaging changes with recombinant human interferon-beta-1a: a short term study in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Sep;61(3):251-8.
- ¹⁹ Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler*. 2010 Mar;16(3):342-50.
- ²⁰ Ford C, Johnson KP, Lisak RP, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2006 Jun;12(3):309-20.
- ²¹ Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, Wolinsky JS. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand* 2005; 111(1):42-47.
- ²² Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman AD, Lisak RP, Myers LW et al. Glatiramer acetate (Copaxone): Comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Multiple sclerosis* 2003; 9(6):585-591
- ²³ Wolinsky JS, Narayana PA, Johnson KP. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. *Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center*. *Multiple sclerosis* 2001; 7:33-41.
- ²⁴ Boiko AN, Davydovskaya MV, Demina TL, Lashch NY, Ovcharov VV, Popova EV et al. Efficacy and tolerance of glatiramer acid (Copaxone) on long-term use: 10 years of experience at the moscow city multiple sclerosis center. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2013; 43(5):571-576.
- ²⁵ Miller A, Spada V, Beerkircher D, Kreitman RR. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2008; 14:494-499.
- ²⁶ Herndon RM, Jacobs MD, Coats ME, et al. Results of an Ongoing, Open-Label, Safety-Extension Study of Interferon Beta-1a (Avonex) Treatment in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. Dec 1999; 2: 1-6.
- ²⁷ Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler*. 2005 Aug;11(4):420-4.
- ²⁸ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12
- ²⁹ GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Źródło: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- ³⁰ Balak DM, Hengstman GJ, Hajdarbegovic E, van den Brule RJ, Hupperts RM, Thio HB. Prevalence of cutaneous adverse events associated with long-term disease-modifying therapy and their impact on health-related quality of life in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional study. *BMC Neurol* 2013; 13:146.
- ³¹ Beer K, Muller M, Hew-Winzeler AM, Bont A, Maire P, You X et al. The prevalence of injection-site reactions with disease-modifying therapies and their effect on adherence in patients with multiple sclerosis: An observational study. *BMC neurology* 2011
- ³² Bermel RA, You X, Foulds P, Hyde R, Simon JH, Fisher E et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Ann Neurol* 2013; 73(1):95-103.
- ³³ Boz C, Oger J, Gibbs E, Grossberg SE. Reduced effectiveness of long-term interferon-beta treatment on relapses in neutralizing antibody-positive multiple sclerosis patients: a Canadian multiple sclerosis clinic-based study. *Mult Scler* 2007; 13(9):1127-1137.

- ³⁴ Carmona O, Casado V, Moral E, Alonso-Magdalena L, Martinez-Yelamos A, Martinez-Yelamos S et al. Interferon-beta1b in multiple sclerosis: effect on progression of disability and clinical markers of treatment response. *Eur Neurol* 2008; 60(6):279-284.
- ³⁵ Coppola G, Lanzillo R, Florio C, Orefice G, Vivo P, Ascione S et al. Long-term clinical experience with weekly interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2006; 13(9):1014-1021.
- ³⁶ Debouverie M, Moreau T, Lebrun C, Heinzlef O, Brudon F, Msihid J. A longitudinal observational study of a cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate. *Eur J Neurol* 2007; 14(11):1266-1274.
- ³⁷ Evans C, Tam J, Kingwell E, Oger J, Tremlett H. Long-term persistence with the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a retrospective database study. *Clin Ther* 2012; 34(2):341-350.
- ³⁸ Fisher E, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Miller D, Weinstock-Guttman B et al. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2000; 6(6):373-377.
- ³⁹ Fisher E, Rudick RA, Simon JH, Cutter G, Baier M, Lee JC et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002; 59:1412-1420.
- ⁴⁰ Frisullo G, Calabrese M, Tortorella C, Paolicelli D, Ragonese P, Annovazzi P et al. Thyroid autoimmunity and dysfunction in multiple sclerosis patients during long-term treatment with interferon beta or glatiramer acetate: an Italian multicenter study. *Mult Scler* 2014.
- ⁴¹ Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, High A, Waubant E. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15(1):50-58.
- ⁴² Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, Mantia L et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci* 2009; 30:193-199.
- ⁴³ Goodin DS, Ebers GC, Cutter G, Cook SD, O'Donnell T, Reder AT et al. Cause of death in MS: long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFNbeta-1b study. *BMJ Open* 2012; 2(6).
- ⁴⁴ Kalincik T, Horakova D, Dolezal O, Krasensky J, Vaneckova M, Seidl Z et al. Interferon, azathioprine and corticosteroids in multiple sclerosis: 6-year follow-up of the ASA cohort. *Clinical neurology and neurosurgery* 2012; 114(7):940-946.
- ⁴⁵ Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung H-P, Miller DH et al. 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. *The Lancet Neurology* 2009; 8(11):987-997.
- ⁴⁶ Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, Simon J, Arnold D et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006 66(5):678-684.
- ⁴⁷ Macbeth AE, Kendall BR, Smith A, Saldanha G, Harman KE. Calcified subcutaneous nodules: A long-term complication of interferon beta-1a therapy [11]. *British Journal of Dermatology* 2007; 157(3):624-625.
- ⁴⁸ Milanese C, Beghi E, Giordano L, La ML, Mascoli N, Confalonieri P. A post-marketing study on immunomodulating treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis in Lombardia: preliminary results. *Neurol Sci* 2005; 26 Suppl 4:S171-S173.
- ⁴⁹ Miller DM, Rudick RA, Baier M, et al. Factors that predict health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003 Feb;9(1):1-5.
- ⁵⁰ O'Rourke K, Walsh C, Antonelli G, Hutchinson M. Predicting beta-interferon failure in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13(3):336-342.

- ⁵¹ Patti F, Pappalardo A, Montanari E, Pesci I, Barletta V, Pozzilli C. Interferon-beta-1a treatment has a positive effect on quality of life of relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from a longitudinal study. *Journal of the neurological sciences* 2014.
- ⁵² Porcel J, Sanchez-Betancourt A, Arevalo MJ, Tintore M, Tellez N, Borrás C et al. Long-term emotional state of multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Multiple sclerosis* 2006; 12(6):802-807.
- ⁵³ Rice GP, Oger J, Duquette P, Francis GS, Belanger M, Laplante S et al. Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1999; 26(4):276-282.
- ⁵⁴ Rio J, Nos C, Tintore M, Tellez N, Galan I, Pelayo R et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006
- ⁵⁵ Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Valsasina P, Ladkani D, Pieri E et al. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. *Multiple sclerosis* 2007; 13:502-508.
- ⁵⁶ Ruocco HH, Brando CO, Farias AS, Oliveira C, Oliveira EC, Cendes F et al. Quantitative MRI and cerebrospinal fluid inflammatory mediators in brazilian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis before and after treatment with immunomodulators: A longitudinal study. *NeuroImmunoModulation* 2012; 19(5):277-282.
- ⁵⁷ Rudick RA, Cutter GR, Baier M, Weinstock GB, Mass MK, Fisher E et al. Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis* 2005; 11:626-634.
- ⁵⁸ Rudick RA, Lee JC, Cutter GR, Miller DM, Bourdette D, Weinstock GB et al. Disability progression in a clinical trial of relapsing-remitting multiple sclerosis: eight-year follow-up. *Archives of neurology* 2010; 67:1329-1335.
- ⁵⁹ Ruggieri RM, Settipani N, Viviano L, Attanasio M, Giglia L, Almasio P et al. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2003; 24(5):361-364.
- ⁶⁰ Russo P, Paolillo A, Caprino L, Bastianello S, Bramanti P. 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.
- ⁶¹ Sandberg-Wollheim M, Kornmann G, Bischof D, Moraga MS, Hennessy B, Alteri E. 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* 2011; 17(4):431-440.
- ⁶² Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, Sandberg WM, Rammohan K, Wendt J et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Archives of neurology* 2005; 62:785-792.
- ⁶³ Scott TF, Laforet G, You X. Aggressive relapsing multiple sclerosis characterized by rapid disability progression. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2013; 2(4):370-376.
- ⁶⁴ Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, van der Kop ML et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012; 308(3):247-256.
- ⁶⁵ Sibley WA. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45(7):1277-1285.
- ⁶⁶ Sindic CJ, Seeldrayers P, Vande GL, De SE, Nagels G, De Deyn PP et al. Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium. *Acta Neurol Belg* 2005; 105(2):81-85.
- ⁶⁷ Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J. Liver injury associated with the beta-interferons for MS: a comparison between the three products. *Neurology* 2004; 62(4):628-631.

- ⁶⁸ Trojano M, Paolicelli D, Zimatore GB, De RF, Fuiani A, Di ME et al. The IFNbeta treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy. *Neurol Sci* 2005; 26 Suppl 4:S179-S182.
- ⁶⁹ Trojano M, Russo P, Fuiani A, Paolicelli D, Di ME, Granieri E et al. The Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN): the risk of worsening according to IFNbeta exposure in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12(5):578-585.
- ⁷⁰ Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, Paolicelli D, Zipoli V, Zimatore GB et al. New natural history of interferon-(beta)-treated relapsing multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2007; 61(4):300-306.
- ⁷¹ Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, Fuiani A, Zimatore GB, Tortorella C et al. Real-life impact of early interferon(beta) therapy in relapsing multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2009; 66(4):513-520.
- ⁷² Tsai C-P, Lee CTC. Impact of disease-modifying therapies on the survival of patients with multiple sclerosis in Taiwan, 1997-2008. *Clinical Drug Investigation* 2013; 33(9):647-652.
- ⁷³ Uitdehaag B, Constantinescu C, Cornelisse P, Jeffery D, Kappos L, Li D et al. 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. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4(1):3-14.
- ⁷⁴ Veugelers PJ, Fisk JD, Brown MG, Stadnyk K, Sketris IS, Murray TJ et al. Disease progression among multiple sclerosis patients before and during a disease-modifying drug program: a longitudinal population-based evaluation. *Mult Scler* 2009; 15(11):1286-1294.
- ⁷⁵ Weinstock-Guttman B, Baier M, Stockton R, Weinstock A, Justinger T, Munschauer F et al. Pattern reversal visual evoked potentials as a measure of visual pathway pathology in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9(5):529-534.
- ⁷⁶ Zwibel HL. Glatiramer acetate in treatment-naive and prior interferon-beta-1b-treated multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(6):378-386.
- ⁷⁷ Immunex Corporation Novantrone® (Mitoxantrone HCL) P&CNS Advisory Committee Briefing Document. Appendix A: Extended Disability Status Scale (EDSS). FDA.
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3582b1px.pdf> [dostęp 21.03.2014]