

Rebif[®] (interferon beta-1a)

*w długookresowym leczeniu postaci
stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami*

***Analiza problemu decyzyjnego
i analiza kliniczna***

Wersja 2.0

Kraków 2014

Wykonawca:

Aestimo s.c.

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

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

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

* autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.com.pl

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Merck Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 2.0 – ostatnia aktualizacja dnia 2 kwietnia 2014 r.

1.7.5	Wskazania.....	40
1.7.6	Dawkowanie i sposób podawania.....	40
1.7.7	Przeciwwskazania.....	42
1.7.8	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	42
1.7.9	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	46
1.7.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	46
1.7.11	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.....	47
1.7.12	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	47
1.8	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny interferonu β	48
1.9	Opis technologii opcjonalnych oraz stopnia ich refundacji.....	50
1.10	Określenie efektów zdrowotnych celem porównawczej oceny interferonu β	51
1.11	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania preparatu Rebif® w stwardnieniu rozsianym.....	52
1.12	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Rebif®.....	56
1.13	Zakres analiz.....	58
1.13.1	Analiza efektywności klinicznej.....	58
1.13.2	Analiza ekonomiczna.....	59
1.13.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	60
2.	Analiza kliniczna.....	62
2.1	Cel opracowania.....	63
2.2	Metodyka.....	63
2.2.1	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	63
2.2.1.1	Źródła danych pierwotnych.....	63
2.2.1.2	Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących efektywności eksperymentalnej i praktycznej.....	64
2.2.1.3	Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych.....	68
2.2.1.4	Źródła danych wtórnych.....	69
2.2.1.5	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych.....	69
2.2.1.6	Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych.....	71
2.2.2	Ocena bezpieczeństwa.....	71
2.2.3	Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	71
2.2.4	Ocena wiarygodności źródeł danych.....	71
2.2.5	Analiza statystyczna.....	72
2.3	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	73

2.4	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	74
2.5	Badania kliniczne z randomizacją oraz badania obserwacyjne	78
2.5.1	Opis metodyki włączonych badań.....	78
2.5.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	83
2.5.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	83
2.5.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	84
2.5.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	87
2.5.4	Skuteczność kliniczna	92
2.5.4.1	Częstość rzutów choroby.....	93
2.5.4.1.1	Liczba rzutów choroby przypadająca na pacjenta w danym okresie obserwacji	93
2.5.4.1.2	Odsetek chorych z daną liczbą rzutów choroby	102
2.5.4.1.3	Umiarkowane lub ciężkie rzuty choroby	103
2.5.4.1.4	Ryzyko wystąpienia rzutu choroby.....	104
2.5.4.2	Czas do pierwszego lub drugiego rzutu choroby.....	105
2.5.4.3	Odsetek chorych wolnych od rzutów choroby	107
2.5.4.4	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS).....	110
2.5.4.4.1	Zmiany w wyniku EDSS.....	110
2.5.4.4.2	Czas do pierwszej potwierdzonej progresji według skali EDSS	113
2.5.4.4.3	Odsetek chorych wolnych od progresji według skali EDSS	117
2.5.4.4.4	Mediana EDSS	118
2.5.4.5	Wynik skali niewydolności ruchowej (z ang. Ambulation Index, AI)	119
2.5.4.6	Konieczność leczenia steroidami	120
2.5.4.7	Hospitalizacje z powodu stwardnienia rozlanego.....	121
2.5.4.8	Zmiany chorobowe w obrazie MRI.....	123
2.5.4.9	Produkcja przeciwciał neutralizujących.....	126
2.5.4.10	Ocena funkcjonowania kończyn górnych	127
2.5.4.11	Zmiana objętości tkanki mózgu	127
2.5.5	Bezpieczeństwo.....	129
2.5.5.1	Stopień nasilenia działań niepożądanych.....	130
2.5.5.2	Przedwczesne zakończenie leczenia z jakiegokolwiek powodu	131
2.5.5.2.1	Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.....	134
2.5.5.2.2	Zakończenie leczenia z powodu progresji choroby	136
2.5.5.3	Ból głowy	138
2.5.5.4	Objawy grypopodobne	139

2.5.5.5	Miejscowe działania niepożądane.....	141
2.5.5.5.1	Reakcje w miejscu iniekcji	141
2.5.5.5.2	Zapalenie w miejscu iniekcji	143
2.5.5.5.3	Ból w miejscu iniekcji	145
2.5.5.5.4	Martwica w miejscu wstrzyknięcia.....	146
2.5.5.6	Nieżyt nosa	147
2.5.5.7	Zmęczenie (z ang. fatigue).....	148
2.5.5.8	Ból mięśni	149
2.5.5.9	Szttywność (z ang. rigor).....	151
2.5.5.10	Gorączka	152
2.5.5.11	Depresja.....	154
2.5.5.12	Zgony	155
2.6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Rebif®	157
2.7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPR, EMA oraz FDA	160
2.8	Badania w toku	162
2.9	Wyniki	163
2.10	Dyskusja	175
2.11	Ograniczenia przeprowadzonej analizy	178
2.12	Wnioski końcowe	179
3.	Piśmiennictwo	180
4.	Załączniki.....	186
4.1	Pierwotna strategia wyszukiwania badań klinicznych	187
4.2	Strategia wyszukiwania badań klinicznych wraz z liczbą trafień zastosowana w aktualizacji wyszukiwania	190
4.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej.....	194
4.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń.....	195
4.1	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania.....	203
4.2	Publikacje wtórne wykluczone z analizy (aktualizacja wyszukiwania).....	205
4.3	Opis skal uwzględnionych w raporcie	206
4.3.1	Rozszerzona skala niewydolności ruchowej EDSS (z ang. <i>Kurtzke Expanded Disability Status Scale</i>)	206
4.3.2	Skala niewydolności ruchowej (z ang. <i>Hauser Ambulation Index</i>)	206

4.3.3	Skala oceniająca funkcjonowanie kończyn górnych (z ang. <i>Arm-Index Scale</i>)	207
4.3.4	Skala oceny neurologicznej (NRS, z ang. <i>Scripps neurological rating scale</i>)	207
4.3.5	Skala codziennej aktywności (z ang. <i>Daily Living Scale</i>).....	207
4.3.6	Skala Jadad	208
4.3.7	Skala NICE.....	208
4.4	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej	209
4.4.1	Badania z randomizacją.....	209
4.4.2	Badania bez randomizacji.....	214
4.5	Wkład autorów w opracowanie raportu	220
4.6	Spis tabel.....	221
4.7	Spis wykresów.....	225

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa długookresowego (powyżej 60 miesięcy) stosowania interferonu beta-1a (Rebif®) w leczeniu postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz). Do analizy skuteczności klinicznej włączano wiarygodne próby kliniczne z randomizacją, w których okres obserwacji w ramach fazy otwartej wyniósł powyżej 60 miesięcy, oraz badania bez randomizacji i rejestry celem dodatkowej oceny bezpieczeństwa i efektywności praktycznej, również obejmujące wydłużony okres leczenia (średni okres leczenia 5 lat lub więcej, uwzględniono również badania z krótszym średnim okresem obserwacji, pod warunkiem że wyróżniono w nich podgrupę zawierającą chorych leczonych w czasie 5 lat lub więcej).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa

przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania bez randomizacji oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy włączono jedną próbę kliniczną z długookresową fazą otwartą

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu.

Skuteczność kliniczna

Odnalezione badania dotyczące oceny skuteczności interferonu beta-1a podawanego podskórnie umożliwiały ocenę vs placebo

[Redacted text block]

[Redacted]

Wnioski z tej próby klinicznej analizowano dodatkowo w odniesieniu do wyników odnalezionych badań obserwacyjnych dotyczących długookresowej skuteczności interferonu beta.

Rzuty choroby

Średnia częstość rzutów choroby. [Redacted]

[Redacted]

W dłuższym okresie obserwacji odnotowano utrzymywanie się skuteczności klinicznej interferonu, a nawet dalsze zmniejszenie liczby rzutów przypadających na chorego w ciągu roku. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Odsetek chorych wolnych od rzutów choroby. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Odsetek chorych wolnych od progresji w skali EDSS. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia

Całkowita objętość zmian demielinizacyjnych w sekwencji T2 (BOD – *burden of disease*). [Redacted]

[Redacted]

Aktywność zmian w rezonansie magnetycznym. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Inne punkty końcowe

Konieczność leczenia steroidami. [Redacted]

[Redacted]

Produkcja przeciwciał neutralizujących. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono badania kliniczne, obejmujące fazę otwartą próby z randomizacją oraz badania bez randomizacji, na podstawie których możliwa była długookresowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności interferonu beta-1a w leczeniu chorych z nawracająco-zwalniającą postacią stwardnienia rozlanego. [Redacted text]

[Redacted text block]

Wykaz skrótów

ACTH	Adrenokortykotropina
AI	niewydolność ruchowa (z ang. <i>Ambulation Index</i>)
AIAT	aminotransferaza alaninowa (ALT)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa (AST)
b.d.	brak danych
BOD	obciążenie chorobą (z ang. <i>burden of disease</i>)
BPV	objętość tkanki mózgu (z ang. <i>brain parenchymal volume</i>)
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CIS	klinicznie izolowany zespół objawów (z ang. <i>clinically isolated syndrome</i>)
CPE	efekt cytopatyczny (z ang. <i>cytopathic effect</i>)
CSF	płyn mózgowo-rdzeniowy (z ang. <i>cerebrospinal fluid</i>)
DMT	leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. <i>disease-modifying therapy</i>)
EDSS	rozszerzona skala niewydolności ruchowej (z ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GGN	górną granicą normy
HLA	ludzki główny układ zgodności tkankowej (z ang. <i>human leucocyte antigen</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IDSS	zintegrowana skala EDSS
IFN	Interferon
Ig	Immunoglobulina
im.	domięśniowo (z ang. <i>intramuscular</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
LTFU	obserwacja długookresowa (z ang. <i>long-term follow-up</i>)
MIU	milion jednostek (z ang. <i>million units</i>)
MRI	rezonans magnetyczny
MS	stwardnienie rozsiane (z ang. <i>multiple sclerosis</i>)
MSDN	<i>Multiple Sclerosis Database Network</i>
NAB	przeciwciała neutralizujące (z ang. <i>neutralising antibody</i>)

ND	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMR	Spektroskopia Magnetycznego Rezonansu Jądrowego (z ang. <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>number needed to treat</i>)
NS	nieistotne statystycznie
PICO	<i>P-population, I-intervention, C-comparison, O-outcome</i>
PL	placebo
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QUOROM	wytyczne oceny przeglądów systematycznych
r.b.	rok badania
RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
RRMS	nawracająco-postępująca postać stwardnienia rozlanego (z ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>)
s.c.	podskórnice (z ang. <i>subcutaneous</i>)
ScHARR	<i>School of Health and Related Research</i>
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SNRS	<i>Scripps Neurological Rating Scale</i>
SPMS	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego (z ang. <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>)
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>weighted mean difference</i>)

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz proponowanego kierunku i zakresu analiz efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności wydłużenia okresu leczenia za pomocą leku Rebif® (interferon beta-1a) powyżej 60-miesięcy w ramach programu leczenia stwardnienia rozsianego.

1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.2.1 Stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)

Stwardnienie rozsiane (MS, *multiple sclerosis*) jest autoimmunologiczną (cechującą się masywnym napływem limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego), postępującą powoli chorobą demielinizacyjną, prowadzącą do nieodwracalnego kalectwa będącego następstwem dużych deficytów neurologicznych. Charakteryzuje się ona wieloogniskowymi uszkodzeniami o cechach zapalno-demielinizacyjnych, nazywanych plakami (z fr. *plaque* – blaszka), występującymi w mózgu lub rdzeniu kręgowym. Najczęściej schorzenie to rozpoczyna się z początkiem wieku dojrzałego (najwięcej zachorowań odnotowuje się w przedziale wiekowym od 20 do 40 lat). W patogenezie choroby podstawową rolę odgrywa proces autoimmunizacyjny, doprowadzający do uszkodzenia osłonki mielinowej wypustek, a później również aksonów neuronowych. MS może przebiegać w sposób bardzo zróżnicowany pod względem częstości występowania rzutów oraz szybkości postępu upośledzenia neurologicznego. Konsekwencją narastania objawów choroby jest ograniczenie jakości życia chorego, przejawiające się w niedowładach piramidowych, zaburzeniach koordynacji, upośledzenia widzenia i czucia. Mimo szybkiego postępu wiedzy MS jest główną przyczyną inwalidztwa w grupie młodych ludzi (*Bartosik-Psujek 2006, Członkowska 2003, Kurzepa 2005, Palasik 2007, Selmaj 2005*).

1.2.2 Epidemiologia

Stwardnienie rozsiane występuje głównie u osób rasy białej. Częstość MS zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych waha się od 40-150 przypadków na 100 000 mieszkańców, natomiast częstość zachorowania od 3-5 przypadków na 100 000 mieszkańców. Występowanie choroby odnotowuje się częściej w północnych szerokościach geograficznych, stąd więcej pacjentów jest np. w Skandynawii, a mniej w krajach śródziemnomorskich. Istnieje również zróżnicowanie częstości występowania choroby pod względem płci – kobiety chorują dwa razy częściej niż mężczyźni. Przypadki schorzenia obserwuje się w każdym wieku, najczęściej jednak między 20 a 40 rokiem życia. W przypadku MS występującego poniżej 16 roku życia określa się go mianem „dziecięcej postaci MS”, natomiast w sytuacji rozwoju choroby po 50 roku życia nosi ona nazwę „późnego MS” (dotyczy ona 10% chorych). Stwardnienie rozsiane trwa przez całe życie – średni czas przeżycia od zachorowania wynosi od

25 do 35 lat. MS skraca czas naturalnego przeżycia o około 6-7 lat, co wiąże się z komplikacjami trwającymi długo objawów neurologicznych i deficytów ruchowych (*Selmaj 2005*).

Wg badania *Kułakowska 2010* częstość występowania stwardnienia rozsianego w Polsce wynosi **55-57 przypadków na 100 000 mieszkańców**. Z 3 581 pacjentów włączonych do tego badania 70,5% chorych miało postać rzutowo-remisyjną (nawracająco-zwalniającą) MS, 16,8% wtórną postępującą, pierwotnie postępującą 8,4% pacjentów, a u 2,5% chorych odnotowano łagodne formy MS. Średni wiek chorych wyniósł ok. 40,7 lat (SD: 11,9), a okres trwania choroby 10,2 lata (SD: 8,8). Wyniki tej pilotażowej analizy objęły około 18% populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsia-
łakowska 2010).

1.2.3 Etiologia i patofizjologia

MS to najczęściej nabyta choroba powodująca demielinizację ośrodkowego układu nerwowego, jednak zdarzają się przypadki jej rodzinnego występowania (*Palasik 2007*). Etiologia stwardnienia rozsianego nie jest jeszcze dokładnie znana, jednakże dane epidemiologiczne wskazują, że istotną rolę odgrywają zarówno czynniki środowiskowe, jak i genetyczne (*Członkowska 2003, Ramagopalan 2010*). Zakłada się istnienie genów, które determinują wrażliwość na czynniki wywołujące stwardnienie rozsiane, jednak tylko niewielka część ich nosicieli choruje (za podstawowy allel podatności na MS uważa się HLA DRB1*150; w Polsce odnotowano zawiązek stwardnienia rozsianego z allelem HLA DQw1 oraz HLB7). Dodatkowo przypuszcza się, że także geny kontrolujące efektorowe mechanizmy immunologiczne modulują wrażliwość tkanek na agresję autoimmunologiczną (*Pierzchała 2009, Wróblewska 2002*). Z kolei do najważniejszych czynników środowiskowych predysponujących do rozwoju omawianej choroby należą m.in.:

- szerokość geograficzna – częstość występowania MS wzrasta wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej;
- klimat – wykazano związek między MS, a niską temperaturą oraz wysoką wilgotnością zimą oraz między MS a zmniejszonym nasłonecznieniem; może to być powiązane z niedoborem witaminy D na tych terenach (wyjątek stanowią obszary Alaski i Grenlandii, gdzie małe nasłonecznienie może bilansować dieta zawierająca zwiększone ilości ryb);
- uwarunkowanie geologiczne – związki metali ciężkich lub mieszaniny związków aromatycznych mogą z białkami organizmu tworzyć hapteny wywołujące reakcje autoimmunologiczne;
- zanieczyszczenie środowiska;
- istotna rola miejsca urodzenia i czasu migracji – u osób migrujących po 15 roku życia obserwuje się zachowanie skłonności do zachorowań na MS odpowiadającą ich miejscu urodzenia,

natomiast sytuacja jest odwrotna u osób migrujących przed 15 rokiem życia, u których skłonność do zachorowań odpowiada miejscu do którego migrowały – może się to wiązać z wpływem czynnika zakaźnego u osób migrujących, działającego przed okresem dojrzewania np. wirusów HHV-6, EBV, HSV-1, HSV-3, CDV, JC lub MSRV (*Pierzchała 2009*).

W przebiegu MS dominują dwie reakcje – zapalna, której podstawą jest patologiczny proces autoimmunologiczny skierowany przeciw białku mieliny oraz rozwijająca się neurodegeneracja. Ostatnio wskazuje się również istotną rolę patologii aksonalnej w rozwoju MS. Uszkodzenie neuronów poza plakami może stanowić istotę choroby, a liczba uszkodzonych aksonów może być związana z obrazem klinicznym choroby (*Palasik 2007, Selmaj 2005*).

Największą rolę w rozwoju procesu chorobowego przypisywano prozapalnym komórkom T, które tworzą przeciwciała skierowane przeciwko antygenom mieliny. Aktualnie jednak coraz więcej danych wskazuje na to, że istotne są również komórki typu B oraz powstające z nich komórki plazmatyczne. Komórki B przyczyniają się do rozwoju schorzenia poprzez zwiększenie produkcji cytokin prozapalnych, uczestnictwo w wytwarzaniu przeciwciał oraz w prezentacji antygenów komórkom T (*Palasik 2007, Wróblewska 2002*). Zjawisko autoimmunizacji w przebiegu stwardnienia rozsianego próbuje się wytłumaczyć:

- superagentową stymulacją limfocytów;
- mimikrą molekularną;
- oraz degeneracją postępową receptora T (*Pierzchała 2009*).

1.2.4 Objawy i przebieg

Objawy MS są zróżnicowane, a ich postać kliniczna uzależniona jest od miejsca występowania zmian patologicznych. Do najważniejszych cech chorobowych obserwowanych u pacjentów należą:

- zmiany w nasileniu objawów, z dobrze określonymi okresami zaostrzeń (tzw. rzutów) i poprawy klinicznej (tzw. remisji); rzadziej zdarza się również stałe narastanie objawów;
- wieloogniskowe uszkodzenie układu nerwowego (rozsiane w przestrzeni);
- jednoczesne pojawienie się zmian (rozsiane w czasie) (*Członkowska 2003, Selmaj 2005*).

Do najważniejszych objawów stwardnienia rozsianego należą:

- zapalenie nerwu wzrokowego – jako pierwszy objaw występuje u 25% chorych;
- objawy uszkodzenia rdzenia kręgowego – jako pierwszy objaw obserwowane u 75% chorych; występują najczęściej w postaci nagłych dysfunkcji ruchowych (osłabienie kończyn) lub czu-

ciowych (mrowienie, parestezje itp.) dotyczących kończyn; występujące ubytki czuciowe mogą prowadzić do ataksji czuciowej; charakterystyczny jest także objaw Lhermitta (przechodzenie prądu przez plecy po zgięciu głowy); dominujące uczucie ciężkości i sztywności; objawy piramidowe (żywe odruchy, wzmożone napięcia, objawy patologiczne np. Babińskiego); często występują zaburzenia w oddawaniu moczu (częstsze i szybsze oddawanie, nietrzymanie lub zatrzymanie moczu), natomiast zaburzenia defekacji występują rzadziej (najczęściej w postaci zaparc); często występują zaburzenia seksualne;

- objawy uszkodzenia pnia mózgu - jako pierwszy objaw występuje u 15% chorych; w zależności od lokalizacji zmian występują:
 - upośledzenia widzenia w postaci przymglania lub podwójnego widzenia;
 - zaburzenia równowagi i koordynacji;
 - upośledzenia ruchowe i czuciowe w obrębie twarzy (m. in. mioklenie, neuralgia n. V, porażanie obwodowe n. VII);
 - zawroty głowy, wymioty;
 - objawy opuszkowe prowadzące do dyzartrii i zaburzeń połykowych.
- objawy mózgowo obserwuje się u pacjentów z długotrwałym procesem chorobowym (najczęściej obserwuje się obniżenie funkcji poznawczych, rzadziej niedowład połowiczny, niedowidzenie połowiczne, choć mogą być one pierwszymi oznakami tej grupy objawów); często obserwuje się napady padaczkowe; czasem występują zaburzenia behawioralne, labilność emocjonalna, stany depresyjne lub maniakalne (Członkowska 2003).

Przebieg kliniczny stwardnienia rozsianego jest różny u poszczególnych pacjentów. Sugeruje to, że stwardnienie rozsiane może obejmować szereg pokrewnych schorzeń występujących w oparciu o rozsiane uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego. Obecnie nie ma dostatecznych danych, które pozwoliłyby na wyodrębnienie poszczególnych jednostek nozologicznych MS, dzieli się je natomiast ze względu na warianty występowania objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego. Wyróżnić można 4 postacie MS:

- Postać rzutowo-remisyjna (nawracająco-zwalniająca):
 - ta najczęstsza postać MS charakteryzuje się występowaniem, po okresie utrzymywania się objawów deficytu (rzutu), poprawy i wycofywaniem się objawów chorobowych;
 - rzut tłumaczy się jako stwierdzenie wystąpienia objawów neurologicznych, które trwają ponad 24 godziny, przy jednoczesnym braku innych przyczyn chorobowych

mogących być ich powodem (np. gorączki w przebiegu infekcji, przegrzania organizmu na skutek przemęczenia lub gorącej kąpieli, urazu lub stresu);

- Postać pierwotnie postępująca:
 - przebiega od początku bez rzutów, natomiast ze stałym pogarszaniem się objawów klinicznych;
 - tempo postępu deficytu neurologicznego jest indywidualne dla każdego chorego;
 - brak możliwości wykazania dużej aktywności chorobowej poprzez badania laboratoryjne i radiologiczne.
- Postać wtórnie postępująca:
 - stanowi wypadkową dwóch powyższych postaci;
 - po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolny, ciągły postęp upośledzenia neurologicznego.
- Postać pierwotnie postępująca z rzutami:
 - charakteryzuje się powolnym postępem objawów chorobowych, wraz z występującymi rzadko okresami pogorszenia spełniającymi definicję rzutu (*Palasik 2007, Selmaj 2005*).

Ze względu na rozwój technik diagnostycznych i terapeutycznych wyodrębniono nowe pojęcie kliniczne tzw. CIS (*clinically isolated syndrome*) – czyli zespół izolowany klinicznie. Postać ta obejmuje przypadki chorych, u których obserwuje się występowanie jednego izolowanego objawu uszkodzenia układu nerwowego (np. zapalenia pozagałkowego nerwu wzrokowego z objawami upośledzenia widzenia) (*Palasik 2007*).

1.2.5 Rozpoznanie

Podczas diagnozowania stwardnienia rozlanego uwzględnia się dwa elementy – tzw. rozsianie w czasie i przestrzeni. Rozsianie w przestrzeni jest odpowiednikiem wielogniskowości procesu chorobowego, natomiast rozsianie w czasie definiuje się jako wielozasowe jego występowanie. Najważniejsze wytyczne w rozpoznaniu MS określają tzw. kryteria McDonald. Obejmują one definicje główne oraz warunki dodatkowe, które muszą zostać spełnione w danej sytuacji klinicznej, aby zdiagnozować stwardnienie rozlane. W poniższej tabeli zestawiono opisane wspomniane powyżej kryteria (*Selmaj 2005*).

Tabela 1. Kryteria rozpoznania MS wg McDonald (Selmaj 2005).

Objaw występujący	Warunek dodatkowy
≥ 2 rzuty, objawy kliniczne z 2 ognisk	brak

Objaw występujący	Warunek dodatkowy
≥ 2 rzuty, objawy kliniczne z 1 ogniska	w MRI rozsiane zmiany lub co najmniej 2 zmiany + pozytywny wynik CSF lub oczekiwanie na kolejny rzut o innej lokalizacji klinicznej
1 rzut, objawy kliniczne z ≥ 2 ognisk	nowe zmiany w MRI w okresie > 3 miesięcy lub oczekiwanie na kolejny rzut
1 rzut, objawy kliniczne z 1 ogniska	w MRI rozsiane zmiany lub co najmniej 2 zmiany w MRI + pozytywny wynik CSF oraz nowe zmiany w MRI w okresie > 3 miesięcy lub oczekiwanie na kolejny rzut
Progresywne narastanie objawów neurologicznych	Pozytywny wynik CSF i dodatkowo ≥ 9 zmian w sekwencji T2* w MRI lub ≥ 2 zmiany w sekwencji T2 w rdzeniu kręgowym lub 4-8 zmian T2 w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu lub zaburzone VEP + 4-8 zmian w sekwencji T2 lub < 4 zmiany w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu oraz dodatkowo nowe zmiany w MRI w okresie > 3 miesięcy lub postęp progresji objawów w ciągu roku

* sekwencje T2 (wizualizacja z długim czasem relaksacji – płyn mózgowo-rdzeniowy jasny) ukazują zmiany demielinizacyjne jako hiperintensywne ogniska na tle niezmienionej struktury mózgu, które najczęściej zlokalizowane są okołokomorowo, nad ciałem modzelowatym, w mózdzku, w okolicy nerwów wzrokowych i w części szyjnej rdzenia kręgowego (Długosz 2009).

Głównymi badaniami diagnostycznymi w MS są:

- badanie MRI – rezonans magnetyczny:
 - pełni podstawową rolę w diagnostyce choroby;
 - u 95% chorych odnotowuje się zmiany hiperintensywne w czasie T2;
 - pojawienie się zmian w czasie T1, po podaniu kontrastu jest podstawą do wnioskowania o przerwaniu bariery krew-mózg i o tworzeniu się nowego ogniska;
- badania elektrofizjologiczne:
 - pomocne w niektórych przypadkach;
 - u 50-70 chorych odnotowuje się nieprawidłowości w wynikach badań potencjałów wzrokowych, słuchowych i somatosensorycznych;
 - wydłużanie latencji występuje u 90% osób po przebytych zapaleniu nerwu wzrokowego;
 - nieprawidłowy potencjał upoważnia do rozpoznania ogniska demielinizacji;
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego:
 - przydatne u chorych z późnym przebiegiem MS oraz z objawami nietypowymi;
 - obserwuje się wzrost stężenia IgG, obecność białek oligoklonalnych (u ponad 96% chorych) z równoczesnym prawidłowym lub niewiele podwyższonym ogólnym stężeniem białka;
 - może występować niewielki wzrost krwinek białych; w przypadku, gdy liczba krwinek przekracza 20 w mm³, należy rozważyć słuszność rozpoznania (Członkowska 2003).

1.2.6 Leczenie

Istotą leczenia stwardnienia rozsianego jest zastosowanie leków zmniejszających objawy chorobowe, ograniczających nasilenie i czas trwania rzutu choroby (*Selmaj 2001*). W obrębie terapii MS możemy wyróżnić: złagodzenie przebiegu rzutu, leczenie mające na celu zahamowanie postępu choroby, leczenie objawowe oraz leczenie usprawniające i terapia zajęciowa (*Członkowska 2003*).

1.2.6.1 Złagodzenie przebiegu rzutu

W leczeniu mającym na celu złagodzenie przebiegu rzutu MS najczęściej stosuje się kortykosteroidy, pomimo, iż ich wpływ w okresie rzutu nie jest udowodniony. Niektórzy uważają, że postęp choroby jest nawet szybszy niż u osób nieleczonych kortykosteroidami. W leczeniu kortykosteroidami nie powinno stosować się małych dawek. Ogólne zalecenia do terapii kortykosteroidami wykluczają z leczenia grupę pacjentów będących w postępującej fazie choroby i z dużym upośledzeniem ruchowym. Leczenie steroidami należy ograniczać do pierwszych zaostrzeń i nie powtarzać kuracji po kilka razy w roku. Wśród leków steroidowych najczęściej stosuje się metyloprednizon, prednizon oraz kortykotrofinę (*Członkowska 2003*).

1.2.6.2 Zahamowanie postępu choroby

Ten rodzaj terapii ma na celu zmniejszenie częstości rzutów oraz opóźnienie przejścia choroby w fazę rozwijającą się. Wczesniejsze terapie prowadzące do zahamowania postępu choroby można podzielić na metody immunosupresji (m.in. nitrogranulogen, cyklofosfamid, drenaż przewodu limfatycznego) lub immunomodulacji (m.in. izoprynozyna, wyciągi z grasicy, interferon beta, octan glatirameru). Z uwagi na fakt, że większość powyższych metod wiąże się z dużą ilością działań niepożądanych, tylko niektóre z nich pozostają nadal w użyciu. Należą do nich: interferon beta, octan glatirameru, immunoglobuliny dożylnie, azatiopryna, metotreksat, cyklofosfamid, mitoksantron i natalizumab (*Członkowska 2003, Palasik 2007*).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.2.6.3 Leczenie objawowe

Terapia objawowa obejmuje leczenie spastyczności, ataksji i zaburzeń koordynacji, objawów bólowych, zaburzeń czynności pęcherza moczowego, zaparć i nietrzymania stolca, zaburzeń seksualnych i psychiatrycznych oraz zespołu zmęczenia.

W przypadku leczenia spastyczności głównym celem terapii jest usprawnienie koordynacji ruchowej, zapobieganie powikłaniom, zmniejszenie bólu oraz ułatwienie pielęgnacji. Do najczęściej stosowanych preparatów należą: baklofen, tizanidyna, diazepam, klonazepam, tetrazepam i dantrolen. Dodatkowo można stosować również interwencyjne metody zwalczania napięcia mięśniowego stosowane w najcięższych przypadkach (toksyna botulinowa, wewnątrzoponowe całodobowe podania baklofenu przez pompę, wewnątrzoponowe podanie fenolu, przecięcie korzeni przednich lub ich blokadę fenolem, bądź alkoholem).

W przypadku wystąpienia drżenia namiarowego oraz ataksji stosuje się odpowiednio dobrane ćwiczenia motoryczne. Leczenie farmakologiczne wydaje się mało skuteczne – stosuje się gabapentynę i ondansetron. Czasem wykonuje się zabiegi chirurgiczne m.in. talamotomię lub stymulację wzgórza.

Bóle strzelające czy szarpiące są częstym objawem stwardnienia rozlanego. Podstawową terapią jest podawanie karbamazepiny, baklofenu, imipraminy lub gabapentyny. W przypadku ciężkich objawów bólowych można rozważyć zastosowanie chirurgicznego podcięcia korzeni tylnych lub dokanałowego wlewu morfiny.

Kolejnym objawem wymagającym kontroli są zaburzenia pęcherza. Leczenie tego rodzaju zaburzeń powinny poprzedzać wywiad i badania neurologiczne. W okresie początkowym wystarczy ograniczać przyjmowanie płynów i regularnie opróżniać pęcherz, natomiast w fazie zaawansowanej choroby pomocna może się okazać farmakoterapia, która zależna jest od rodzaju zaburzenia dotyczącego układu moczowy (zaburzenia magazynowania moczu, niecałkowite opróżnianie pęcherza czy niewydolność ujścia). Z kolei w przypadku zaparć i nietrzymania stolca istotną rolę odgrywa właściwa dieta, mająca na celu ograniczenie konieczności wykonywania lewatyw i użycia środków przeczyszczających.

Występowanie zaburzeń seksualnych koreluje z długością trwania choroby, spastycznością, zaburzeniami ze strony pęcherza i jelit, zespołem zmęczenia i depresją. Leczenie zaczyna się od zabiegów stymulacyjnych (czuciowych, mechanicznych, wizualnych itd.). Natomiast najczęściej stosowanymi preparatami farmakologicznymi są: johimbina, apomorfina, l-arginina, sildenafil, trazodon i prostaglandyna E wewnątrzcewkowo.

Najbardziej dokuczliwym objawem w stwardnieniu rozsianym wg pacjentów jest zespół zmęczenia. Zdarza się, że występuje on u chorych z niewielkimi objawami neurologicznymi. W leczeniu farmakologicznym stosuje się amantadynę i modafinid (*Członkowska 2003, Członkowska 2010*).

1.2.6.4 Leczenie usprawniające i terapia zajęciowa

Ćwiczenia oraz zabiegi fizykoterapeutyczne mają na celu zapobieganie przykurczom mięśniowym oraz pomoc chorym w radzeniu sobie z upośledzeniem ruchowym. Konieczny jednak jest monitoring pacjenta, gdyż niewłaściwie dobrane ćwiczenia w nadmiernej formie mogą pogorszyć jego stan zdrowotny. Dodatkowo warunki funkcjonowania chorego mogą polepszyć różnego rodzaju formy sprzętu ortopedycznego oraz właściwe przystosowanie domu pacjenta (*Członkowska 2003*).

1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Rebif 2014*) preparat ten jest wskazany w leczeniu pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego oraz pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami. Dokument ten zastrzega również, że nie udowodniono skuteczności preparatu u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów.

Ze względu na problem decyzyjny, czyli długookresową ocenę efektywności klinicznej interferonu beta-1a, populację docelową stanowią chorzy z powyższym rozpoznaniem, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego, stosujący leczenie powyżej 60 miesięcy.

1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności ani chorobowości dla analizowanej populacji, tj. chorych leczonych w programie lekowym interferonem beta lub octanem glatirameru przez okres 5 lat.

Oszacowanie liczebności chorych ze stwardnieniem rozsianym, leczonych obecnie w programie lekowym oparto na danych z Ministerstwa Zdrowia [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5 Obecna praktyka kliniczna – program leczenia stwardnienia rozsianego

Obecnie chorzy ze stwardnieniem rozsianym leczeni są w ramach refundowanego ze środków publicznych programu leczenia stwardnienia rozsianego, który opisany jest w części B.29 załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (MZ 24/02/2014). Poniżej przedstawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych z obowiązującego programu.

Kryteria kwalifikacji

1. Kryteria kwalifikacji

1.1. Leczenia interferonem beta:

- 1) wiek od 12 roku życia;
- 2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (Polman i wsp. 2005); włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście;
- 3) uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;
- 4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę.

1.2. Leczenia octanem glatirameru:

- 1) wiek od 12 roku życia;
- 2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (Polman i wsp. 2005); włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście;
- 3) uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;
- 4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę.

2. Przeciwwskazania do stosowania interferonów beta lub octanu glatirameru

2.1. Przeciwwskazania do stosowania interferonów beta:

- 1) pierwotne przeciwwskazania dla stosowania interferonów beta (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań):
 - a) nadwrażliwość na interferon beta,

- b) współtowarzysząca inna postać choroby,
 - c) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy powyżej normy),
 - d) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy),
 - e) depresja nie poddająca się leczeniu,
 - f) padaczka z wyłączeniem napadów, które u dzieci i młodzieży wystąpiły w czasie rzutu stwardnienia rozsianego,
 - g) przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 2) brak skuteczności leczenia, zgodnie z ust. 5;
 - 3) nietolerancja interferonów beta (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych):
 - a) ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka),
 - b) wzrost poziomu transaminaz (AspAT, ALAT powyżej 2 x GGN) lub kliniczne objawy niewydolności wątroby,
 - c) wystąpienie leukopenii (poniżej 3000/ μ l), trombocytopenii lub niedokrwistości,
 - d) objawy ciężkiej depresji, próby samobójcze, padaczka,
 - e) wystąpienie zaburzeń czynności tarczycy (bez eutyreozy),
 - f) wieloogniskowe zmiany skórne.

2.2. Przeciwwskazania do stosowania octanu glatirameru:

- 1) pierwotne przeciwwskazania dla stosowania octanu glatirameru (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań):
 - a) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol,
 - b) współtowarzysząca inna postać choroby;
- 2) brak skuteczności leczenia, zgodnie z ust. 5;
- 3) ciąża.

3. Punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta i octanem glatirameru:

- 1) czas trwania choroby:
 - 0 - 3 lat - 6 pkt
 - 3 - 6 lat - 4 pkt
 - 6 - 10 lat - 2 pkt
 - powyżej 10 lat - 1 pkt
- 2) postać choroby rzutowa bez objawów ubytkowych - 5 pkt
- 3) liczba rzutów choroby w ostatnim roku:
 - 3 i więcej - 5 pkt

1 - 2 - 4 pkt

brak rzutów - 1 pkt

- 4) stan neurologiczny w okresie międzyczutowym (przy rozpoczynaniu leczenia) - objawy nieznacznie upośledzające układ ruchu (świadzeniobiorca samodzielnie chodzący):

EDSS od 0 do 2 - 6 pkt,

EDSS od 2,5 do 4 - 5 pkt,

EDSS od 4,5 do 5 - 2 pkt,

EDSS powyżej 5 - 1 pkt.

4. Kryteria wyłączenia

4.1. Leczenie interferonem beta:

- 1) nadwrażliwość na interferon beta;
- 2) współtowarzyszająca inna postać choroby;
- 3) ciąża;
- 4) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy powyżej normy);
- 5) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);
- 6) depresja niepoddająca się leczeniu;
- 7) padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu stwardnienia rozsianego;
- 8) przeciwwskazania wymienione Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.2. Leczenie octanem glatirameru:

- 1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;
- 2) współtowarzyszająca inna postać choroby;
- 3) obciążenie innymi schorzeniami, które mogą zmniejszyć skuteczność leczenia;
- 4) ciąża.

5. Określenie czasu leczenia w programie

5.1. Leczenie trwa do 24 miesięcy, z możliwością przedłużenia do maksymalnie 60 miesięcy. Po 12 miesiącach każdego roku trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:

- 1) liczba i ciężkość rzutów:
 - a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub

- b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);
 - 2) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:
 - a) 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,
 - b) 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;
 - 3) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:
 - a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
 - b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;
 - 4) przejście rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego we wtórnie postępujące stwardnienie rozlane, w skali EDSS powyżej 6 punktów.
- 5.2. Kryteria przedłużenia leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru o kolejne 12 miesięcy, nie więcej jednak niż do 60 miesięcy leczenia:
 - 1) brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS o 0.5 pkt lub o 1 pkt w jednym do trzech układów funkcjonalnych) lub 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych), lub
 - 2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;
 - 3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu kontrastowym wykonanym rezonansem magnetycznym (nie więcej niż jedna zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2) z gadoliną.

1.6 Nowy proponowany zapis programu leczenia stwardnienia rozlanego

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

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.7 Opis ocenianej interwencji – Rebif®

1.7.1 Zagadnienia rejestracyjne

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/98/063/000; EU/1/98/063/001, EU/1/98/063/002, EU/1/98/063/003; EU/1/98/063/004; EU/1/98/063/005; EU/1/98/063/006; EU/1/98/063/007; EU/1/98/063/008, EU/1/98/063/009; EU/1/98/063/010.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Merck Serono Europe Limited, 56, Marsh Wall, Londyn E14 9TP, Wielka Brytania.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data wydania pierwszego przedłużenia pozwolenia/data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 maja 1998r./4 maja 2008 r.

1.7.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunostymulujące, interferony.

1.7.3 Kod ATC

L03AB07.

1.7.4 Działanie farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych.

Rebif® (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne.

Dokładny mechanizm działania produktu Rebif® w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany.

U zdrowych ochotników, po podaniu dożylnym stężenie interferonu beta-1a wykazuje ostry, wielowykładniczy spadek, a stężenia w surowicy są proporcjonalne do jego dawki. Początkowy okres półtrwania jest rzędu minut, natomiast w końcowej fazie eliminacji okres półtrwania wynosi kilka godzin, z możliwością istnienia głębokiego kompartmentu. W przypadku podawania drogą podskórną lub domięśniową, stężenia interferonu beta w surowicy pozostają małe, lecz są jeszcze oznaczalne po 12-24 godzinach od podania dawki. Podanie podskórne i domięśniowe produktu Rebif® powoduje równoważną ekspozycję na interferon beta. Po podaniu pojedynczej dawki 60 mikrogramów, maksymalne stężenie oznaczane metodą immunologiczną wynosi około 6 do 10 j.m./ml i występuje średnio po

około 3 godzinach od podania dawki. Po podaniu podskórnym tej samej dawki powtarzanej czterokrotnie co 48 godzin, następuje umiarkowana kumulacja leku (około $2,5 \times \text{AUC}$).

Bez względu na drogę podawania, ze stosowaniem produktu Rebif® wiążą się wyraźne zmiany farmakodynamiczne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. Podania domięśniowe i podskórne powodują odpowiedzi mogące się w pełni na siebie nakładać. Po podaniu podskórnym kolejno czterech dawek w odstępach co 48 godzin, te odpowiedzi biologiczne są silniej wyrażone bez objawów rozwoju tolerancji.

Interferon beta-1a jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę i nerki.

1.7.5 Wskazania

Produkt Rebif® jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozlanego;
- pacjentów z postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat.

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą bez rzutów

1.7.6 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby.

Produkt Rebif® dostępny jest w trzech dawkach: 8,8 mikrograma, 22 mikrogramy i 44 mikrogramy.

Dla pacjentów rozpoczynających leczenie dostępne są produkty Rebif® 8,8 mikrograma i 22 mikrogramy w opakowaniu zawierającym dawkę wymaganą dla pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

Dawkowanie

W celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych, zaleca się rozpoczęcie leczenia produktem Rebif® od dawki podskórnej 8,8 mikrograma i zwiększanie jej przez okres 4 tygodni, aż do dawki docelowej, zgodnie ze schematem zaprezentowanym w poniższej tabeli.

Tabela 3. Zmiana dawkowania produktu Rebif®

Tygodnie 1-2	20%	8,8 mikrograma 3×/tydzień
Tygodnie 3-4	50%	22 mikrogramy 3×/tydzień
Tygodnie 5+	100%	44 mikrogramy 3×/tydzień

Pierwszy epizod demielinizacyjny

Dawkowanie u pacjentów, u których wystąpił pierwszy epizod demielinizacyjny, to 44 mikrogramy produktu Rebif® podawane trzy razy na tydzień w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Nawracająca postać stwardnienia rozsianego

Zalecane dawkowanie produktu Rebif® to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif® u młodzieży w wieku od 12 do 16 lat.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif® u dzieci w wieku do 12 lat. Dostępne są tylko bardzo ograniczone dane. Produktu leczniczego Rebif® nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Produkt Rebif® jest podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego. W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Rebif® zaleca się podanie przeciwgorączko-

wego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu.

[Redacted text block]

1.7.7 Przeciwwskazania

- Rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży.
- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję.
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze.

1.7.8 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta, [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zaburzenia drgawkowe

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.7.9 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji interferonu beta-1a z innymi lekami u ludzi.

Opisywano, że interferony zmniejszają aktywność enzymów zależnych od wątrobowego cytochromu P450 u ludzi i zwierząt. Należy zachować ostrożność w wypadku podawania produktu Rebif® w skojarzeniu z lekami, które mają mały indeks terapeutyczny i których klirens jest przede wszystkim zależny od aktywności układu cytochromu P450 w wątrobie, jak np. leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków przeciwdepresyjnych.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu Rebif® z kortykosteroidami lub adrenokortykotropiną (ACTH). Badania kliniczne wskazują, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą otrzymywać produkt Rebif® i kortykosteroidy lub ACTH podczas rzutów choroby.

1.7.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje ciążę podczas leczenia produktem Rebif®, należy poinformować ją o potencjalnych zagrożeniach oraz rozważyć przerwanie terapii. W przypadku ciężarnych pacjentek, u których przed rozpoczęciem leczenia rzuty występowały bardzo często, należy ocenić ryzyko ciężkiego rzutu po przerwaniu terapii produktem Rebif® w stosunku do zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Rebif® u kobiet w ciąży. Dostępne dane wskazują na zwiększone ryzyko wywołania poronień. Z tego powodu przeciwwskazane jest rozpoczynanie leczenia u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Rebif® przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na potencjalne ciężkie działania niepożądane u karmionych piersią niemowląt, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Rebif® na okres karmienia piersią.

1.7.11 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego związane ze stosowaniem interferonu beta (np. zawroty głowy) mogą wywierać wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

1.7.12 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Aktualnie interferon beta-1a w terapii stwardnienia rozsianego jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu leczenia stwardnienia rozsianego (MZ 24/02/2014).

1.8 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny interferonu β

Interferon beta jest stosowanych w terapii stwardnienia rozlanego w programie leczenia stwardnienia rozlanego w Polsce (MZ 24/02/2014). W ramach obecnie prowadzonego programu leczenie takie stosowane jest do 60 miesięcy, w sytuacji braku dalszej refundacji do dyspozycji terapeutycznej pozostaną leki objawowe, glikokortykosteroidy i klasyczne leki immunosupresyjne. Celem raportu jest ocena efektywności klinicznej i kosztowej interferonu beta-1a stosowanego w dłuższym okresie, powyżej 5 lat, w ramach programu lekowego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W tabeli poniżej przedstawiono listę preparatów zawierających interferon beta, dostępnych w Polsce (MZ 24/02/2014).

Tabela 4. Preparaty interferonu beta refundowane w warunkach polskich

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Interferonum beta-1a	Avonex®, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402	3572,1	3572,1	B.29.	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Rebif® 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4167,72	4376,11	4291,06	B.29.	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Rebif® 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4086,72	4291,06	4291,06	B.29.	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Rebif® 8,8 mcg/0,1 ml; 22 mcg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 24 mln j.m./ml	2 wkł. a 1,5 ml	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3528,36	3704,78	3704,78	B.29.	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Rebif® 8,8 mcg/0,2 ml; 22 mcg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 8,8 mcg/(2,4 mln j.m.)/0,2 ml, 22 mcg/(6 mln j.m.)/0,5 ml mcg (j.m.)/ml	6 amp.strz.0,2 ml+6 amp.strz.0,5 ml	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3818,88	4009,82	4009,82	B.29.	bezpłatne	0
Interferonum beta-1b	Betaferon®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 zest.	1024.5, Interferonum beta 1b	3057,48	3210,35	3210,35	B.29.	bezpłatne	0
Interferonum beta-1b	Extavia®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 fiol. (+15 a.-strz. rozp. a 1,2 ml)	1024.5, Interferonum beta 1b	2862	3005,1	3005,1	B.29.	bezpłatne	0

1.9 Opis technologii opcjonalnych oraz stopnia ich refundacji

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, obscured by black bars.]

1.10 Określenie efektów zdrowotnych celem porównawczej oceny interferonu β

[Redacted content]

1.11 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania preparatu Rebif® w stwardnieniu rozlanym

W celu odnalezienia zaleceń klinicznych przedstawiających zasady stosowania preparatu Rebif® w leczeniu stwardnienia rozlanego wykonano szybki przegląd internetowych stron medycznych.

Odnaleziono pięć rekomendacji dotyczących stosowania interferonu beta w leczeniu MS.

Najstarsze odnalezione kliniczne wskazania postępowania z chorymi na MS pochodzą z 2002 roku. Jest to konsensus *American Academy of Neurology* oraz *MS Council for Clinical Practice Guidelines*. Główne wnioski definiujące stosowanie interferonu beta u pacjentów ze stwardnieniem rozlanym przedstawiają się następująco:

- na podstawie spójnych badań klinicznych dobrej jakości stwierdzono, że terapia interferonem beta przyczynia się do zmniejszenia tempa ataków choroby (mierzonego klinicznie lub za pomocą MRI), a ponadto łagodzi stopień ciężkości przebiegu choroby (takich jak zmiany w sekwencji T2) oraz spowalnia trwałą progresję niesprawności;
- leczenie interferonem beta należy rozważyć u każdego pacjenta z wysokim ryzykiem rozwoju klinicznej postaci MS, a także z RRMS lub SPMS, u którego w dalszym ciągu odnotowuje się nawroty choroby; słabej jakości rekomendacja mówi także o niepewnej efektywności leczenia interferonem beta u chorych z SPMS;
- niektórzy chorzy z MS (charakteryzujący się zwiększoną liczbą ataków schorzenia lub będący we wczesnym jego stadium) mogą wykazywać lepsze predyspozycje do wdrożenia leczenia omawianą terapią, jednakże informacje te nie są poparte wystarczającą liczbą dowodów naukowych;
- rozważa się istnienie zależności między stosowaną dawką, a odpowiedzią chorego na leczenie – jednakże efekt ten może nie zależeć od samej dawki, a od częstości podawania interferonu beta;
- droga podawania interferonu beta wydaje się nie mieć istotnego znaczenia klinicznego, przynajmniej w odniesieniu do efektywności leczenia – odnotowano jednak różnice w przypadku profilu bezpieczeństwa różnych form aplikowania analizowanej terapii; z uwagi na brak badań nie określono czy występują różnice między poszczególnymi rodzajami interferonu beta;
- terapia interferonem beta wiąże się z produkcją przeciwciał neutralizujących (NAB) – tempo ich powstawania wydaje się być jednak mniejsze w przypadku interferonu beta-1a w porównaniu do beta-1b; obecności NAB może być związana ze zmniejszeniem skuteczności terapii; nie określono czy istnieją różnice w immunogenności między podskórnym a domięśniowym

podaniem interferonu beta oraz czy pomiar NAB u poszczególnych chorych może mieć istotną użyteczność kliniczną (AAN-MSCCPG 2002).

Drugie zalecenia to wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* z 2003 roku, w których podano, że leczenie interferonami (jakiegokolwiek typu) wskazane jest u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w postaci rzutowo-remisyjnej, spełniających następujące warunki:

- są zdolni do przejścia ≥ 10 m z lub bez konieczności asystowania drugiej osoby;
- mieli co najmniej 2 klinicznie istotne rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat;
- doznali upośledzenia codziennego funkcjonowania na skutek stopniowej progresji choroby w okresie poprzedzających 2 lat;
- wiek pacjentów ≥ 18 lat;
- nie wykazują żadnych przeciwwskazań do stosowania interferonów (zawartych w charakterystykach produktów leczniczych) (NICE 2003).

Podobną dolną granicę wiekową odnośnie zastosowania interferonu beta u pacjentów z RRMS wskazują wytyczne *Neurological Association of South Africa* z 2004 roku. Ponadto w dokumencie, będącym próbą stworzenia standardów leczenia interferonem beta pacjentów z MS z Afryki Południowej, stwierdzono brak konieczności ustalania górnego limitu wiekowego pacjentów kwalifikowanych do analizowanej terapii. Leczenie interferonem beta należy rozpocząć u wszystkich pacjentów, którzy potrafią samodzielnie stać i kroczyć/chodzić oraz wykazują w fazie stabilnej/remisji choroby punktację EDSS $< 5,5$ (NASA 2004).

Kolejne wytyczne określające stosowania interferonu beta u pacjentów z MS są wynikiem konsensusu *Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group* z 2008 roku. Główne rekomendacje terapii interferonem beta w stwardnieniu rozсіяnym obejmują:

- określenie NAB w przypadku, gdy podejrzewa się niepowodzenie leczenia;
- w przypadku wystąpienia wysokiego miana NAB w co najmniej dwóch pomiarach (zgodnie ze standardami poszczególnych laboratoriów) należy przerwać leczenie i rozpocząć terapię innym lekiem;
- jeżeli wystąpi klinicznie potwierdzone niepowodzenie leczenia, nie ma konieczności sprawdzania wyniku powtórny testem NAB, należy przerwać leczenie interferonem beta i rozpocząć terapię innym preparatem immunomodulującym;
- nie ma obecnie skutecznych strategii pozwalających na trwałe zmniejszenie poziomu NAB;

- brak porozumienia w kwestii określającej użycie strategii wysokiej częstotliwości jako pierwotnych w przypadku podjęcia decyzji o zastosowaniu interferonu beta.

W opisywanym dokumencie nie podano limitu czasu trwania leczenia interferonem beta – autorzy stwierdzili jedynie ogólnie, że immunoterapię należy kontynuować w przypadku, gdy efekt terapeutyczny wydaje się wciąż prawdopodobny (wyraźnie zmniejszona liczba nawrotów i ich nasileń w porównaniu do okresu przed podjęciem leczenia oraz zmniejszenie progresji choroby) i gdy ciężkie działania niepożądane nie wpływają na jakość życia chorego. Wytyczne dopuszczają możliwość stopniowego odstawienia leczenia immunomodulującego na życzenie pacjenta, po co najmniej trzech latach, w momencie stwierdzenia choroby stabilnej (stabilne wyniki MRI, brak nawrotów, brak klinicznej progresji choroby), jednak pod warunkiem dalszej obowiązkowej i regularnej obserwacji chorego (MSTCG 2008).

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED] Odnaleziono jedną próbę stworzenia takich wytycznych, opracowaną przez *The International Pediatric MS Study Group* w 2007 roku. Autorzy rekomendacji stwierdzili, że leczenie immunomodulujące powinno być rozpoczynane u dzieci z rozpoznaną, aktywną RRMS, potwierdzoną klinicznie lub przy użyciu MRI. Czynnikiem kwalifikacji jest stwierdzenie więcej niż jednego zaostrzenia w okresie od 1 do 2 lat i nowej zmiany T2 lub wzmocnienia gadolinowego zmiany po powtórny wykonaniu rezonansu magnetycznego, bądź, u chorych z niedawnymi zaostrzeniami, odnotowanie jakichkolwiek zmian lub wzmocnień w wynikach MRI w czasie od 3 do 6 miesięcy po zaostrzeniu schorzenia. Ponadto stwierdzono, że u dzieci ze wstępnymi objawami obejmującymi encefalopatię leczenie immunomodulujące powinno być włączone jak najpóźniej, w momencie wystąpienia drugiego lub trzeciego ataku, przejawiającego się bardziej typowymi cechami MS – pozwoli to uniknąć wdrożenia omawianej terapii u dzieci chorych na ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia lub jego warianty. Podstawą wyboru poszczególnych preparatów z grupy leków immunomodulujących jest rozmowa z dzieckiem i jego rodzicami, obejmująca zagadnienia związane ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich, skutecznością oraz tolerancją danej terapii. W zaleceniach podkreśla się brak danych na temat stosowania interferonu beta u dzieci w wieku < 6 lat. Autorzy wytycznych wskazują, że podstawą do rozpoczęcia leczenia interferonem beta u dzieci poniżej 10 roku życia (lub dzieci z wagą mniejszą niż norma dla 10 roku życia) jest odpowiednie dopasowanie dawki – początkowa powinna wynosić 25-50% dawki należącej osobie dorosłej, a następnie powinno następować jej stopniowe (co 2 lub 4 tygodnie) zwiększanie do dawki pełnej lub maksymalnie tolerowanej. Istotne

jest również monitorowanie pacjenta w ciągu trwania leczenia za pomocą badań laboratoryjnych (zwłaszcza podczas 1-go miesiąca leczenia) – wykonania morfologii z oznaczaniem stężenia AST i ALT co miesiąc w ciągu okresu dostosowywania dawki, a następnie co 3 miesiące lub w przypadku pogorszenia stanu chorego; ponadto wskazane jest wykonywanie badań neurologicznych (MRI). Zmiana terapii interferonem beta powinna następować w przypadku stwierdzenia działań niepożądanych, niskiego *compliance* oraz niskiej skuteczności leczenia. Zalecenia wskazują, że duże znaczenie w odpowiednim przestrzeganiu zaleceń lekarskich ma regularne uczęszczanie dzieci i ich rodziców na wizyty kontrolne, nauka dzieci samodzielnego podawania leku oraz kontrolowania terapii, której są poddane – stwierdzono, że *compliance* jest szczególnie wysoki u dzieci, które mogą uczestniczyć w decyzjach związanych z prowadzoną terapią (*IPMSSG 2007*).

Data ostatniego wyszukiwania: 12 marca 2014 r.

1.12 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania preparatu Rebif®

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Rebif® przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium;*
- *All Wales Medicines Strategy Group;*
- *Haute Autorité de Santé;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence;*
- *Agencja Oceny Technologii Medycznych.*

Eksperti szkockiej agencji SMC w opinii z 12 listopada 2012 roku wydali negatywną rekomendację dla zastosowania leku Rebif® u chorych po pojedynczym epizodzie choroby demielinizacyjnej (z ang. *single demyelinating event*) z toczącym się aktywnym procesem zapalnym, po wykluczeniu innych przyczyn, gdy stwierdzono u nich wysokie ryzyko rozwoju stwardnienia rozsianego (SMC 2012). Rekomendacja spowodowana była brakiem złożenia przez Podmiot Odpowiedzialny wniosku o refundację w omawianym wskazaniu. Analogiczną sytuację przedstawiono w dokumentach walijskiej AWMSG, która wobec braku zgłoszenia odpowiedniego wniosku (z ang. *submission*), nie wydała w maju 2012 pozytywnej rekomendacji o zastosowaniu leku Rebif® u chorych po pierwszym epizodzie choroby demielinizacyjnej (AWMSG 2012).

Komisja francuskiego *Haute Autorité de Santé* pozytywnie zaopiniowała refundację preparatu Rebif® w różnych postaciach (Rebif® 8,8 µg / 22 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce; Rebif® 44 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce; Rebif® 44 µg / 0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie) – przyjmując stawkę zwrotu w wysokości 65% u chorych leczonych z powodu stwardnienia rozsianego. Ostatnia decyzja wydana na podstawie weryfikacji listy leków finansowanych ze środków publicznych pochodzi z dnia 20 czerwca 2012 roku (HAS 2012).

Kanadyjscy eksperci *CADTH* wydali negatywną rekomendację dla zastosowania leku Rebif® u chorych po pierwszym epizodzie klinicznym choroby demielinizacyjnej (CADTH 2013).

Z kolei w australijskiej bazie *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* odnaleziono informacje o leku Rebif® w dawce 44 mikrogramy, który otrzymał pozytywną rekomendację do zastosowania

w leczeniu początkowym oraz kontynuacji leczenia chorych z postacią rzutowo-remisyjną (RRMS) stwardnienia rozlanego (PBAC 2010).

Polska Agencja Oceny Technologii Medycznych dokonała analizy stosowania interferonu beta (Avonex®, Rebif®, Betaferon®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego w 2007 roku. Z uwagi na udowodnioną, lecz niską efektywność kliniczną i kosztową, Rada Konsultacyjna AOTM zaleca finansowanie interferonu beta ze środków publicznych pod następującymi warunkami: ograniczenia kosztów zakupu leków, ograniczenia stosowania interwencji do grupy pacjentów mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną oraz prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów (AOTM 2007a). Podstawą decyzji Rady z dnia 23 sierpnia 2007 r. jest raport „Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozlanym w Polsce” przygotowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych we współpracy z Uniwersytetem w Sheffield (AOTM 2007).

W dokumentach *National Institute for Health and Clinical Excellence* odnaleziono ocenę technologii medycznej dotyczącą interferonu beta oraz octanu glatirameru w leczeniu stwardnienia rozlanego, w której, z uwagi na efektywność kliniczną i kosztową, autorzy nie zalecają tych terapii w leczeniu powyższego schorzenia w ramach *National Health Service* na terenie Anglii i Walii. Jest to ocena pochodząca z 2002 roku, do której nie wykonano jeszcze aktualizacji (NICE 2002).

W żadnych z odnalezionych rekomendacji nie odniesiono się do długości trwania oraz ograniczeń.

Data ostatniego wyszukiwania: 13 marca 2014 r.

1.13 Zakres analiz

1.13.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Rebif® w leczeniu stwardnienia rozsianego (powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego), która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną oraz obserwacją długoterminową przeprowadzoną także w ramach fazy otwartej, badania bez randomizacji o dłuższym niż 5 lat okresie obserwacji [z grupą kontrolną lub bez], badania pragmatyczne i opisy rejestrów prezentujące wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interferonów powyżej 5 lat stosowania oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe informacje do odnalezionych badań pełnotekstowych) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

■ **Populacja (P, z ang. *population*)** – [redacted]

[redacted]

■ **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** [redacted]

[redacted]

[redacted]

■ **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

■ **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** [redacted]

[redacted]

[REDACTED]

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.13.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna dla warunków polskich powinna zostać przeprowadzona na drodze modelowania z uwzględnieniem porównania dwóch scenariuszy: aktualnego, w którym chorzy ze stwardnieniem rozsiałym stosują leczenie modyfikujące przebieg choroby, finansowane w ramach programu lekowego przez okres maksymalnie 5 lat, i scenariusza nowego, w którym dopuszczalna długość terapii zostałyby zwiększona do okresu powyżej 5 lat. Wydaje się, że podstawą analizy powinien być deterministyczny model decyzyjny, o strukturze modelu Markowa ze stałą długością cyklu wynoszącą 1 rok oraz jednopoziomową metodą Monte Carlo, z oceną zmienności indywidualnej pacjentów (mikrosymulacja).

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.13.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie należy zdefiniować dwa scenariusze, które będą porównywane ze sobą w przynajmniej trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Podstawą definicji poszczególnych wariantów powinna być coroczna liczba chorych osiągających 5-letnią długość terapii w programie lekowym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna

Rozdział

II

2.1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa długookresowego (powyżej 60 miesięcy) stosowania interferonu beta-1a (Rebif®) w leczeniu postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami.

2.2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

2.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące grupy osób w oparciu o szczegółowy protokół [REDACTED]. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza na drodze konsensusu [REDACTED].

2.2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed
- EmBase przez Elsevier
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Przeszukiwano także piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych, oraz abstrakty z konferencji naukowych następujących towarzystw (data wyszukiwania 11 marca 2014 roku):

- *American Academy of Neurology* – z lat 2010, 2012 i 2013;
- *American Neurological Association* – z lata 2010-2013;
- *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis i Latin American for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis* – z lat 2010-2013;
- *European Federation of Neurological Societies* – z lat 2010-2012;
- *European Neurological Society* – z lat 2010-2013.

2.2.1.2 Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących efektywności eksperymentalnej i praktycznej

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki innych opracowań wtórnych i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

Strategia ta łączyła wyszukiwanie celowane na pierwotne badania RCT dotyczące zastosowania interferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozlanego (efektywność eksperymentalna) z wyszukiwaniem badań obserwacyjnych opisujących długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania interferonów beta-1a oraz badań pragmatycznych i opisów rejestrów chorych przyjmujących interferony beta (efektywność praktyczna).

Pierwotne wyszukiwanie przeprowadzono w 2010 roku (celem oceny efektywności interferonów beta-1a stosowanych powyżej 3 lat), w celu aktualizacji raportu wykonano ponowne wyszukiwanie wykorzystując te same kwerendy co w pierwotnej strategii wyszukiwania, poszerzone o słowa kluczowe związane z dłuższym okresem obserwacji (pierwotną strategię oraz łączną liczbę trafień w wyszukiwaniu aktualizacyjnym przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy).

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne.

Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"interferon beta 1a"[NM]
2	"interferon beta 1a"[ALL]
3	INFB-1a[ALL]
4	#1 OR #2 OR #3
5	"multiple sclerosis"[MH]
6	"multiple"[ALL] AND "sclerosis"[ALL]
7	#5 OR #6
8	randomized controlled trial[PT]
9	"random allocation"[MH]
10	random*[TIAB]
11	controlled[TIAB]
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#4 AND #7
14	long-term[ALL]
15	long-standing[ALL]
16	longitudinal[ALL]
17	follow-up[ALL]
18	4 years[ALL]
19	5 years[ALL]
20	6 years[ALL]
21	7 years[ALL]
22	8 years[ALL]
23	9 years[ALL]
24	10 years[ALL]
25	11 years[ALL]
26	12 years[ALL]
27	13 years[ALL]
28	14 years[ALL]
29	15 years[ALL]
30	(#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29)
31	"Clinical Trial"[PT]
32	"Validation Studies"[PT]
33	"Comparative Study"[PT]
34	"Evaluation Studies"[PT]
35	"Cohort Studies"[MH]
36	"Case-Control Studies"[MH]
37	cohort[TIAB]

Nr	Kwerendy
38	"case-control" [TIAB]
39	prospective[TIAB]
40	observational[TIAB]
41	(#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40)
42	"interferon-beta"[MH]
43	"interferon"[ALL] AND "beta"[ALL]
44	INFB[ALL]
45	(#42 OR #43 OR #44)
46	(#7 AND #45)
47	pragmatic trial[TW]
48	pragmatic trials[TW]
49	practical clinical trial[TW]
50	"comparative effectiveness"[ALL]
51	"evidence-based practice"[MH]
52	"product surveillance, postmarketing"[MH]
53	registries[MH]
54	registry[TW]
55	registries[TW]
56	(#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55)
57	((#12 AND #13) OR (#13 AND #30 AND #41) OR (#46 AND #56)))

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'interferon'/exp OR 'interferon' AND [embase]/lim
2	beta AND 1a AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	'infb 1a' AND [embase]/lim
5	#3 OR #4
6	multiple AND [embase]/lim
7	'sclerosis'/exp OR sclerosis AND [embase]/lim
8	#6 AND #7
9	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
10	random*:ab,ti AND [embase]/lim
11	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
12	randomization:de AND [embase]/lim
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
14	'long term' AND [embase]/lim
15	'long standing' AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
16	longitudinal AND [embase]/lim
17	'follow up'/exp AND [embase]/lim
18	'4 years' AND [embase]/lim
19	'5 years' AND [embase]/lim
20	'6 years' AND [embase]/lim
21	'7 years' AND [embase]/lim
22	'8 years' AND [embase]/lim
23	'9 years' AND [embase]/lim
24	'10 years' AND [embase]/lim
25	'11 years' AND [embase]/lim
26	'12 years' AND [embase]/lim
27	'13 years' AND [embase]/lim
28	'14 years' AND [embase]/lim
29	'15 years' AND [embase]/lim
30	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
31	'clinical trial'/exp AND [embase]/lim
32	'validation study'/exp AND [embase]/lim
33	'comparative study'/exp AND [embase]/lim
34	'evaluation'/exp AND [embase]/lim
35	'cohort analysis'/exp AND [embase]/lim
36	'case control study'/exp AND [embase]/lim
37	cohort:ab,ti AND [embase]/lim
38	'case-control':ab,ti AND [embase]/lim
39	prospective:ab,ti AND [embase]/lim
40	observational:ab,ti AND [embase]/lim
41	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40
42	'interferon'/exp OR interferon AND [embase]/lim
43	beta AND [embase]/lim
44	#42 AND #43
45	infb AND [embase]/lim
46	#44 OR #45
47	#8 AND #46
48	'pragmatic trial':ab,ti AND [embase]/lim
49	'pragmatic trials':ab,ti AND [embase]/lim
50	'practical clinical trial':ab,ti AND [embase]/lim
51	'comparative effectiveness'/exp AND [embase]/lim
52	'evidence based practice':de AND [embase]/lim
53	'postmarketing surveillance':de AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
54	register:de AND [embase]/lim
55	registry:ab,ti AND [embase]/lim
56	registries:ab,ti AND [embase]/lim
57	#48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56
58	(#5 AND #8 AND #13) OR (#5 AND #8 AND #30 AND #41) OR (#47 AND #57)

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Nr	Kwerendy
1	interferon beta 1a in Trials
2	INFB-1a in Trials
3	#1 or #2 in Trials
4	multiple sclerosis in Trials
5	interferon beta 1a in Trials

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – 5 marca 2014 r.

2.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych

Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji uwzględniając schemat PICO:

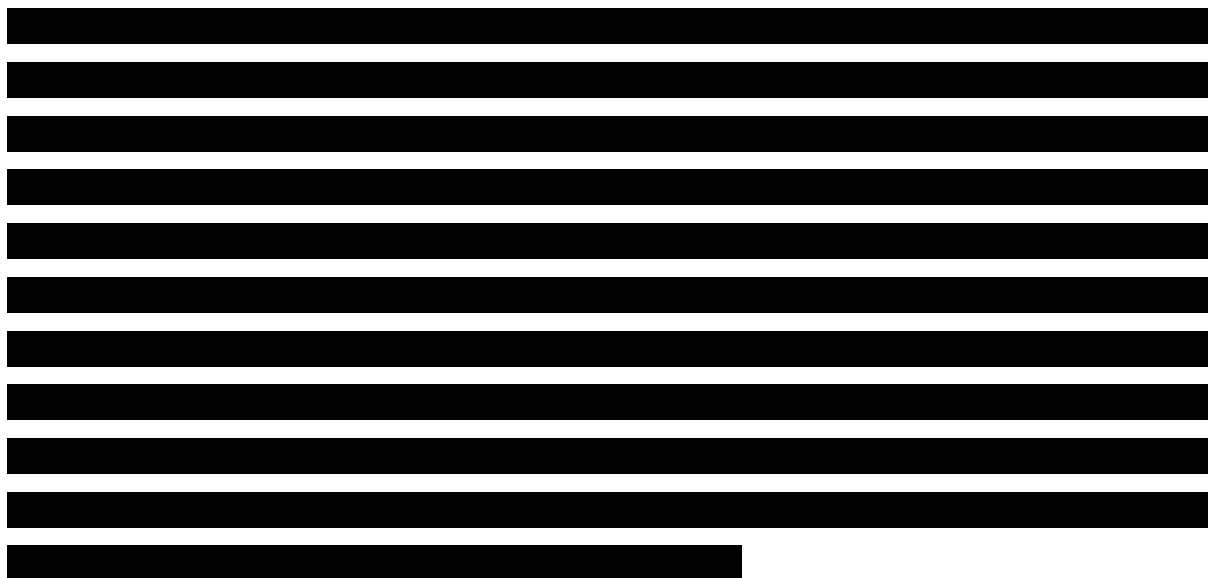
Populacja – [redacted]
[redacted]

Interwencja [redacted]
[redacted]

Komparatory – [redacted]
[redacted]
[redacted]

Punkty końcowe [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.



2.2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- *Cochrane Library*
 - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*
 - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*
 - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*
 - *Health Technology Assessment (HTA) Database*
 - *Ongoing Reviews Database*
- *Embase*
- *MEDLINE przez Pubmed.*

2.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Strategie wyszukiwania badań wtórnych, zastosowane w każdej z przeszukiwanych baz danych, przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Pubmed.

Nr	Kwerendy
1	"interferon-beta"[MH]
2	"interferon"[ALL] AND "beta"[ALL]
3	INFB[ALL]
4	1 OR 2 OR 3
5	"multiple sclerosis"[MH]
6	"multiple"[ALL] AND "sclerosis"[ALL]
7	5 OR 6
8	4 AND 7
9	meta-analysis[PTYP] OR systematic[SB]
10	8 AND 10

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'interferon'/exp OR interferon
2	Beta
3	1 AND 2
4	Infb
5	3 OR 4
6	Multiple
7	'sclerosis'/exp OR sclerosis
8	6 AND 7
9	[meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim
10	(5 AND 8 AND 9) AND [embase]/lim

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	interferon beta
2	INFB
3	1 OR 2
4	multiple sclerosis
5	3 AND 4

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 5 marca 2014 r.

2.2.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa interferonu beta-1a stosowanego powyżej 5 lat, pod warunkiem określenia przez autorów metodyki wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

2.2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketinowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwie grupy badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informację na temat populacji, interwencji i punktów końcowych [REDACTED]. W przypadku wystąpienia wątpliwości rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem trzeciej osoby [REDACTED]. Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

2.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości rozwiązywano z udziałem trzeciej osoby na drodze konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono obecność i poprawność randomizacji, zaślepienia i maskowania próby oraz opisu utraty pacjentów z badania. Ocenę dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Wiarygodność badań bez randomizacji i bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (NICE 2012), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (Wells 2012). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (AOTM 2010).

2.2.5 Analiza statystyczna

W przypadku analizy cech dychotomicznych, stosując metodę Mantela-Haenszela, obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, uczestniczącej w nich populacji, interwencji i definicji punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Gdy tylko to było możliwe, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano testem Q Cochran'a i statystyką I, w przypadku jej stwierdzenia ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy tylko to było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software* v. 2.7.9 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

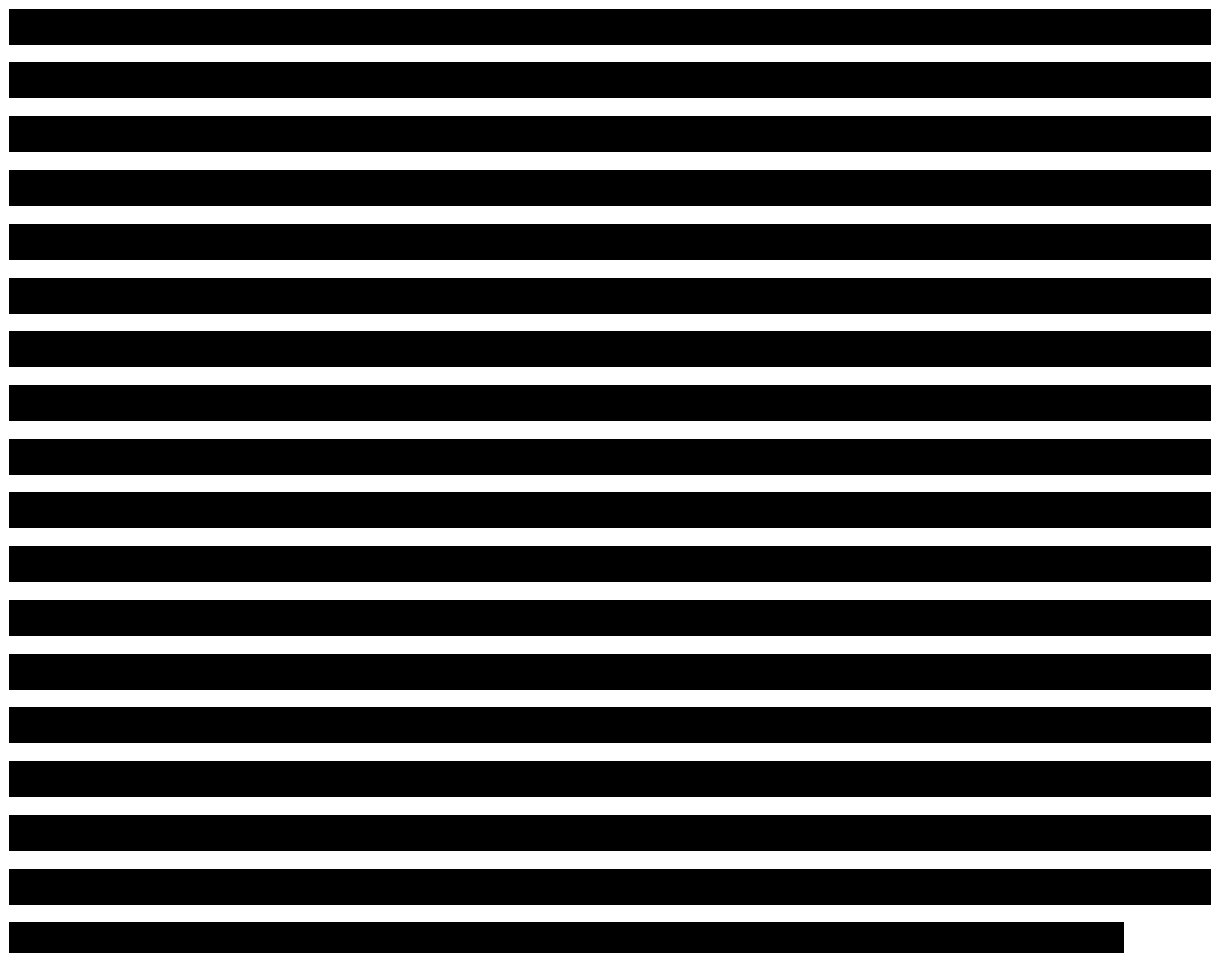
W przypadku nie wystąpienia ocenianych zdarzeń w jednej z grup, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, stanowiąc o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

2.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku pierwotnego wyszukiwania przeprowadzonego do 20 września 2010 r. uzyskano 101 trafień w bazie Pubmed, 121 w Embase oraz 46 w Cochrane. W wyniku przeglądu systematycznego baz informacji medycznych nie odnaleziono wtórnych opracowań (przeglądy systematyczne, raporty HTA) uwzględniających ocenę efektywności klinicznej interferonu beta-1a podawanego podskórnie w standardowej dawce w okresie powyżej 5 lat u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W wyniku uaktualnionego wyszukiwania (do 5 marca 2014 roku) uzyskano 63 nowe rekordy w bazie Pubmed, 58 w Embase oraz 50 w Cochrane. Po analizie tytułów oraz streszczeń tych rekordów, do analizy pełnych tekstów wybrano 14 publikacji – żadna z nich nie spełniała kryteriów włączenia. Listę tych publikacji wraz z przyczyną wykluczenia z analizy umieszczono w załączniku do niniejszej analizy.

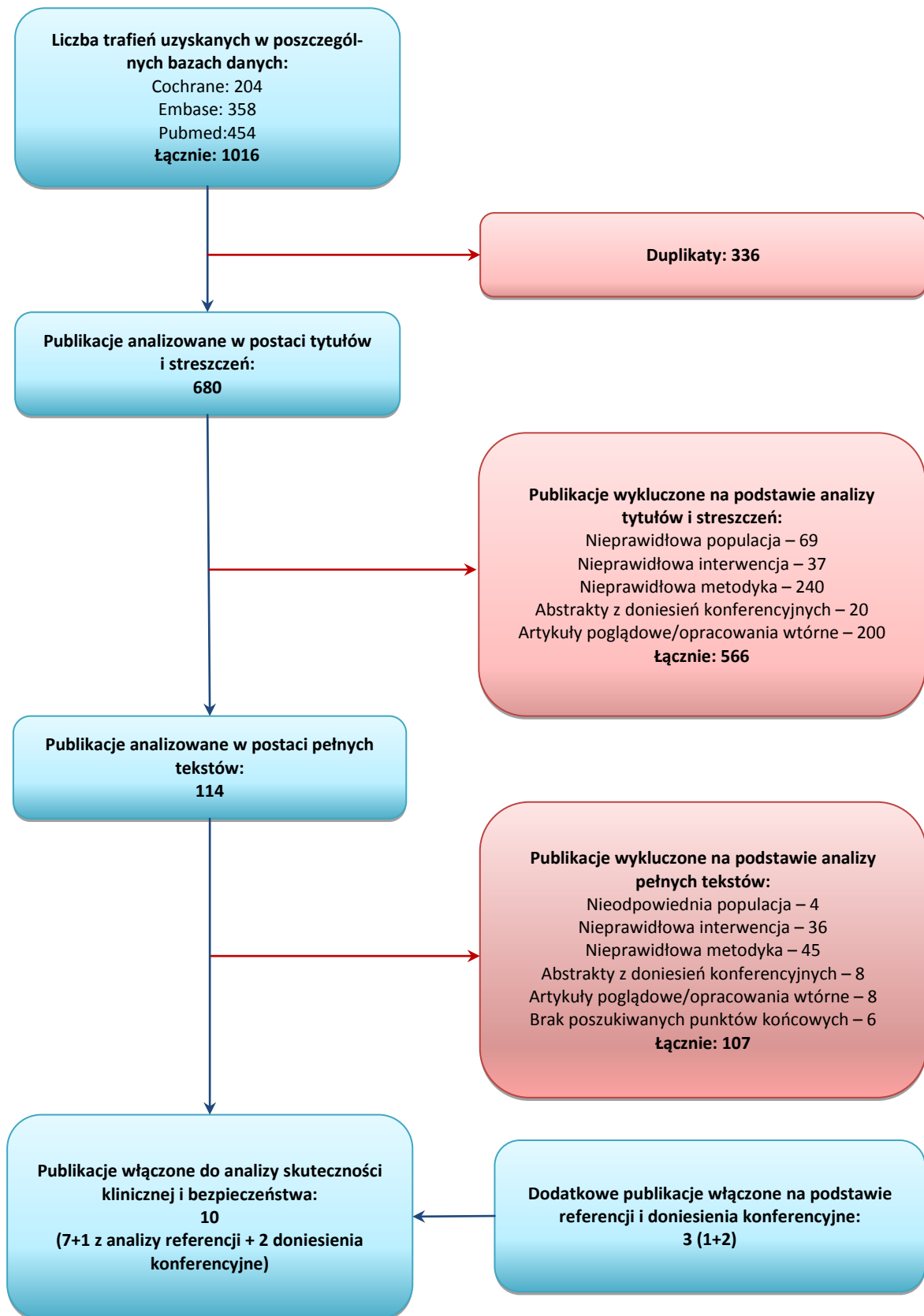
2.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (pierwotne wyszukiwanie do 20 września 2010 r.), uzyskano łącznie (z baz danych Pubmed, Cochrane oraz Embase) 1016 trafień, wśród których zidentyfikowano 336 duplikatów. Pozostałe 680 publikacji analizowano następnie na poziomie tytułów oraz streszczeń; poszukiwano badań opisujących skuteczność oraz bezpieczeństwo długookresowego stosowania interferonu beta u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym przebiegającym z rzutami. Na tym etapie z dalszej analizy wykluczono łącznie 566 publikacji: 69 prac oceniających niewłaściwą populację, 37 publikacji w których zastosowano nieodpowiednią interwencję, a także 240 publikacje opisujące badania o nieodpowiedniej metodyce, 20 abstraktów z doniesień konferencyjnych oraz 200 publikacji będących opracowaniami wtórnymi bądź artykułami poglądowymi.



Listę publikacji usuniętych w wyniku analizy pełnych tekstów, wraz z powodem wykluczenia przedstawiono w załączniku, natomiast na wykresie poniżej przedstawiono proces wyszukiwania publikacji opisujących pierwotne badania kliniczne.

Wykres 2. Diagram opisujący pierwotny proces wyszukiwania badań klinicznych.

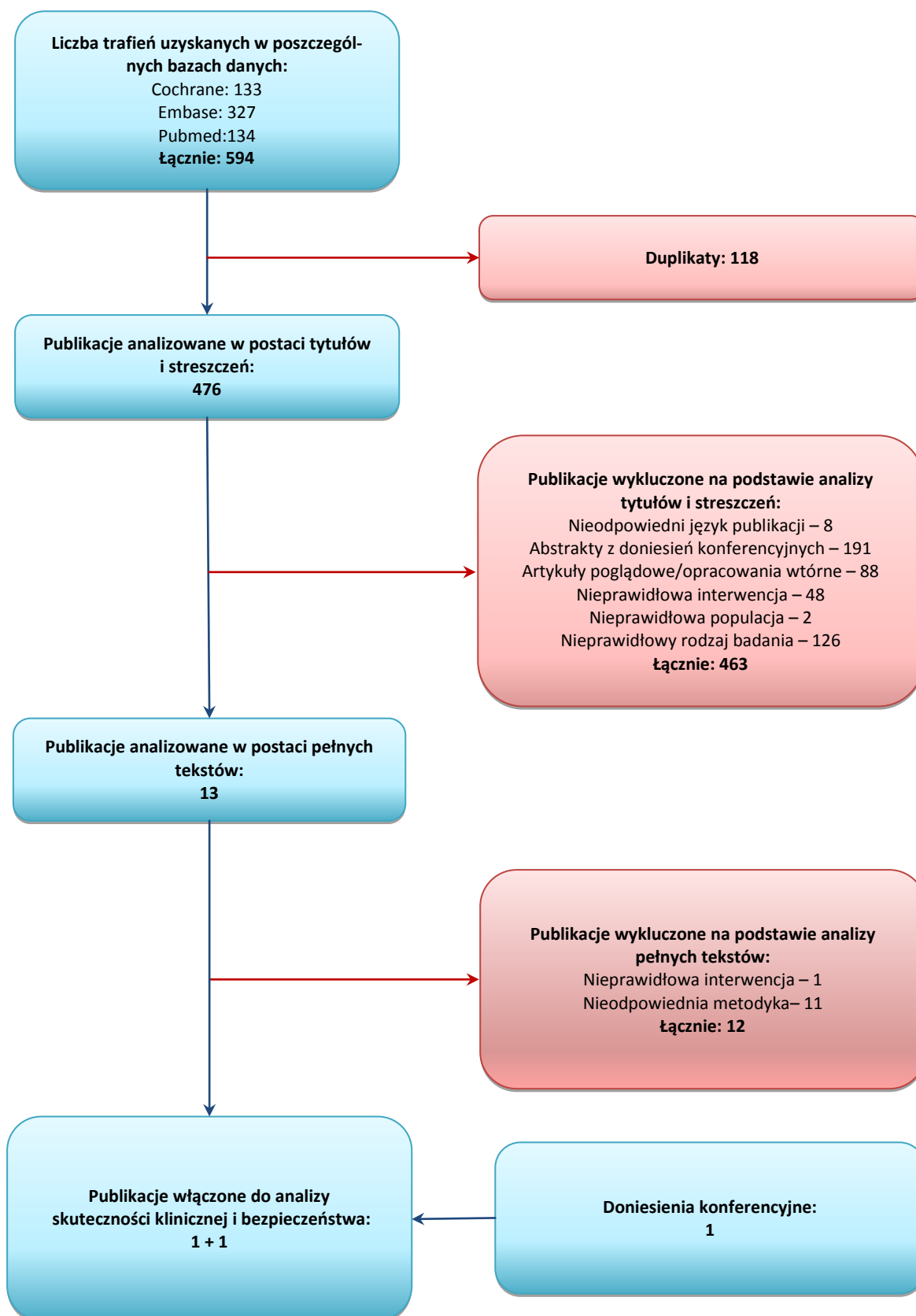


W celu aktualizacji raportu wykonano ponowne wyszukiwanie w bazach danych Pubmed, Cochrane oraz Embase wykorzystując te same kwerendy co w pierwotnej strategii wyszukiwania, poszerzone o słowa kluczowe związane z dłuższym okresem obserwacji (pierwotną strategię oraz łączną liczbę trafień w wyszukiwaniu aktualizacyjnym przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy). Aktualizację wykonano do dnia 5 marca 2014 roku. W wyniku uaktualnionego wyszukiwania uzyskano łącznie 594 nowe trafienia (133 w bazie Cochrane, 327 w bazie Embase oraz 134 w bazie Pubmed), wśród których zidentyfikowano 118 duplikatów. Pozostałe 476 publikacji analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń. W wyniku tego wyszukiwania wykluczono 8 prac w języku nie uwzględnianym w niniejszym raporcie (innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski), 191 abstraktów z doniesień konferencyjnych, 88 publikacji opisujących artykuły wtórne/opracowania poglądowe, 48 publikacji z nieprawidłową interwencją, 2 z nieodpowiednią populacją oraz 126 publikacji o nieodpowiedniej metodyce.

Pozostałe 13 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów – w jej wyniku wykluczono 12 publikacji: 11 z powodu nieodpowiedniej metodyki oraz 1 z powodu nieprawidłowej interwencji. Szczegółową listę publikacji wykluczonych po analizie pełnych tekstów przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania włączono 1 dodatkową publikację, prezentującą analizę *post-hoc* dla badania *PRISMS* (8 letni okres obserwacji) – *Uitdehaag 2011*. Aktualizacja przeglądu doniesień konferencyjnych skutkowałą odnalezieniem abstraktu (*Kappos 2012*) prezentującego dodatkowe wyniki dla tej analizy *post-hoc* w dłuższym okresie obserwacji – do 15 lat.

Wykres 3. Diagram przedstawiający proces aktualizacji wyszukiwania badań klinicznych.



2.5 Badania kliniczne z randomizacją oraz badania obserwacyjne

2.5.1 Opis metodyki włączonych badań

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Charakterystykę odnalezionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted Table Content]

Badania z randomizacją. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.2 Charakterystyka włączonej populacji

2.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Badania z randomizacją i obserwacją długookresową. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badania obserwacyjne. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Badania z randomizacją i obserwacją długookresową. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badania obserwacyjne. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



2.5.4 Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.4.1 *Częstość rzutów choroby*

2.5.4.1.1 Liczba rzutów choroby przypadająca na pacjenta w danym okresie obserwacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównanie interferonu beta-1a z grupą uprzednio stosującą placebo. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena skuteczności klinicznej w kolejnych latach obserwacji. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

Wyniki badań obserwacyjnych. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.4.1.2 Odsetek chorych z daną liczbą rzutów choroby

[Redacted content]

[Redacted text block]

2.5.4.1.3 Umiarkowane lub ciężkie rzuty choroby

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5.4.1.4 Ryzyko wystąpienia rzutu choroby

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

2.5.4.3 Odsetek chorych wolnych od rzutów choroby

Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby przedstawiono zarówno w badaniu z randomizacją

[Redacted text]

[Redacted text] W tabeli poniżej zestawiono wyniki uzyskane z badania

[Redacted text]

[Redacted text] Istotne wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

[Redacted text]

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

Autorzy badania [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki badań obserwacyjnych.

[Redacted text block]

2.5.4.4 Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS)

Skala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) służy do oceny stopnia niepełnosprawności ruchowej i szczegóły jej przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Ogólnie jest to skala punktowa (skala od 0-10), w której wyższy wynik oznacza większy stopień niepełnosprawności ruchowej pacjenta cierpiącego na stwardnienie rozsiane.

2.5.4.4.1 Zmiany w wyniku EDSS

[Redacted text block]

Porównanie interferonu beta-1a

[Redacted text block]

[Redacted text block] wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena skuteczności klinicznej w kolejnych latach obserwacji. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Wyniki badań obserwacyjnych. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

2.5.4.4.3 Odsetek chorych wolnych od progresji według skali EDSS

[Redacted text]

Porównanie interferonu beta-1a [Redacted]. [Redacted]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

2.5.4.4 Mediana IDSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.4.5 Wynik skali niewydolności ruchowej (z ang. Ambulation Index, AI)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text block]

2.5.4.6 *Konieczność leczenia steroidami*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

2.5.4.7 Hospitalizacje z powodu stwardnienia rozsianego

[Redacted text block]

2.5.4.8 Zmiany chorobowe w obrazie MRI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

* [Redacted footnote]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

2.5.4.9 *Produkcja przeciwciał neutralizujących*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.4.10 Ocena funkcjonowania kończyn górnych

[Redacted text block]

2.5.4.11 Zmiana objętości tkanki mózgu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

2.5.5 Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5.5.1 Stopień nasilenia działań niepożądanych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]		[REDACTED]			[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie RCT

[Redacted text block]

Badania obserwacyjne.

[Redacted text block]

Podsumowanie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie RCT – [Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie RCT – [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badania obserwacyjne. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Podsumowanie. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Badanie RCT – [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Badanie RCT – [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Badania obserwacyjne. [redacted]
[redacted]

Podsumowanie. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Badanie RCT – [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted].
[redacted]
[redacted]

Badanie RCT – [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Podsumowanie. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

Badanie RCT [Redacted text]. [Redacted text].
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]

Badanie RCT [Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]

([REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Podsumowanie. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Badanie RCT – [REDACTED]). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie RCT [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

Badanie RCT –

[Redacted Text]

Badanie RCT

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted]

Badanie RCT [Redacted]). [Redacted]

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

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Badanie RCT – [Redacted] [Redacted]

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

Podsumowanie. [Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

Badanie RCT – [Redacted]. [Redacted]

[Redacted text block]

Badanie RCT [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

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

[Redacted text block]

Badanie RCT [redacted]). [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Badanie RCT [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Podsumowanie. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted Table Content]

Badanie RCT – [Redacted]

[Redacted Text]

Badanie RCT – [Redacted]

[Redacted Text]

Podsumowanie. [Redacted]

[Redacted Text]

[Redacted text block]

Badanie RCT – kolejne lata leczenia. [Redacted text]

[Redacted text block]

Podsumowanie. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

Badanie RCT – [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie RCT [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Podsumowanie. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

Badanie RCT – [Redacted]. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie RCT

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Rebif®

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie działań niepożądanych

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Dzieci i młodzież

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

podobne jak u osób dorosłych.

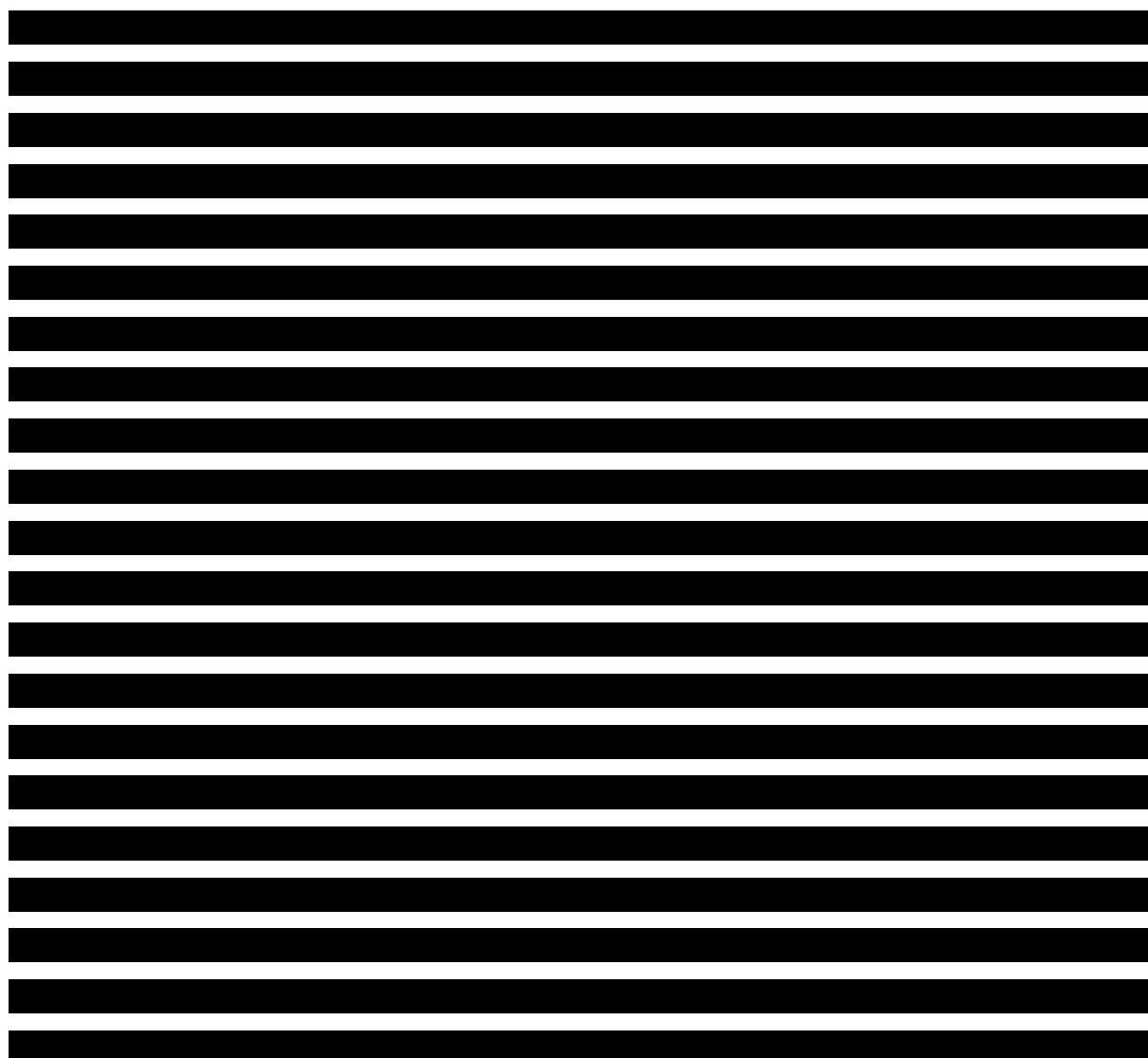
Działania typowe dla klasy leków

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2.7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPRL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania interferonu beta-1a (produkt Rebif®) w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozsianym (SM), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego Rebif®.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.8 Badania w toku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.9 Wyniki

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

Rzuty choroby

Średnia częstość rzutów choroby. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odsetek chorych wolnych od rzutów choroby. [Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Rozszerzona skala niewydolności ruchowej – EDSS (z ang. *Expanded Disability Status Scale*)

Skala EDSS służy do oceny stopnia niepełnosprawności ruchowej w zakresie punktacji 0-10, w której wyższy wynik oznacza większy stopień niepełnosprawności ruchowej.

Zmiana punktacji EDSS. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Czas do pierwszej potwierdzonej progresji w skali EDSS. [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odsetek chorych wolnych od progresji w skali EDSS. [Redacted]

[Redacted text block]

Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia

Całkowita objętość zmian demielinizacyjnych w sekwencji T2 (BOD – *burden of disease*). [Redacted]

[Redacted text block]

Aktywność zmian w rezonansie magnetycznym. [Redacted text]

[Redacted text block]

Inne punkty końcowe

Konieczność leczenia steroidami. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Produkcja przeciwciał neutralizujących.

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]						[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											

Grupa 1						Grupa 2					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]						[Redacted]					
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]						[Redacted]					
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]						[Redacted]					
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]						[Redacted]					
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]						[Redacted]					
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]						[Redacted]					
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]						[Redacted]					
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]						[Redacted]					

2.10 Dyskusja

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa interferonu beta-1a w iniekcji podskórnej podawanego w okresie powyżej 5 lat, związana z planowanym wydłużeniem czasu leczenia w programie lekowym. Docelową populację poddaną ocenie stanowili chorzy ze stwardnieniem rozsianym w postaci przebiegającej z rzutami.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Długi okres obserwacji przedstawiony w

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of 9 horizontal black bars]

2.11 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.12 Wnioski końcowe

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

3. Piśmiennictwo

[REDACTED]	[REDACTED]
AOTM 2007	Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsia- nianym w Polsce. Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdro- wia. Agencja Oceny Technologii Medycznych we współpracy z School of Health and Related Research – SchARR, Uniwersytet w Sheffield. Wersja 1.01. Warszawa, marzec 2007.
AOTM 2007a	Uchwała 01/2007 Rady Konsultacyjnej AOTM w sprawie finansowania ze środków publicznych terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym (SM). 23 sierpnia 2007 r. Dostępne online pod adresem: http://aotm.gov.pl/pliki/rada/rekomendacja_rady_konsultacyjnej_aotm_01_2007.pdf . Data ostatniego dostępu: 2 sierpnia 2011 r.
AOTM 2009	Rekomendacja nr 24/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwa- rantowanego „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie programu zdrowot- nego. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R24-stwardnienie-rozsiane/R_24.pdf . Data ostatniego dostępu: 2 sierpnia 2011 r.
AOTM 2010	Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycz- nych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
MZ 02/04/2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
ChPL Rebif 2014	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif z dnia 15 stycznia 2014. Dostępne on-

line pod adresem:

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf.

Data ostatniego dostępu: 12 marca 2014 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

EMA 2012

European Medicines Agency. Rebif® (interferon beta-1a). Dostępne on-line pod adresem:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000136/human_med_001018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

Data ostatniego dostępu: 12 marca 2014 r.

EMA 2012

European Medicines Agency. Rebif® (interferon beta-1a). Dostępne on-line pod adresem:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000136/human_med_001018.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

Data ostatniego dostępu: 12 marca 2014 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

FDA 2013

Food and Drug Administration. Rebif®. Dostępne on-line pod adresem:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103780s5140lbl.pdf.

Data ostatniego dostępu: 12 marca 2014 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

GRADE 2008

GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:1106-1110.

HAS 2010

Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis. 2 juin 2010. Rebif. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/rebif_-_ct-_3166.pdf. Data ostatniego dostępu: 18 lipca 2011 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

MZ 24/02/2014 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
Dostępne online pod adresem:
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33240>
Data ostatniego dostępu: 10 marca 2014 r.

NASA 2004 Anonim. Guideline for the use of beta-interferons in patients with multiple sclerosis - a South African proposal. S. Afr. Med. J. 2004;94(11):917-921.

NFZ 2009 Narodowy Fundusz Zdrowia. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2009 rok. Warszawa, Czerwiec 2010. Dostęp z witryny:
<http://www.nfz.gov.pl>, 28.12.2010.

NFZ 2010 Narodowy Fundusz Zdrowia. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 rok. Warszawa, Czerwiec 2011. Dostęp z witryny:
<http://www.nfz.gov.pl>, 01.08.2011.

NFZ 4/2014/DSOZ Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
Dostępne online:
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5912&szukana=leczenie%2Bszpitalne>
Data ostatniego dostępu: 13 marca 2014 r.

NFZ 9/2010 Zarządzenie Nr 9/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 stycznia 2010 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

NICE 2002 National Institute for Health and Clinical Excellence. TA32 Multiple sclerosis - beta interferon and glatiramer acetate: guidance. 2002. Dostępne online pod adresem:
<http://guidance.nice.org.uk/TA32>. Data ostatniego dostępu: 2 sierpnia 2011 r.

NICE 2003 National Institute for Health and Clinical Excellence. MULTIPLE SCLEROSIS. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. 2003. Dostępne online pod adresem: <http://www.nice.org.uk/CG8>. Data ostatniego dostępu: 26 listopada 2010 r.

NICE 2014 Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 13.03.2014 r.

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

PBAC 2010 PBAC MEETING OUTCOMES - Positive recommendations. MARCH 2010. Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-03/March%202010%20Positive%20Recommendations.pdf>. Data ostatniego dostępu: 13 marca 2014 r.

[REDACTED] [REDACTED]

Załączniki

Rozdział

IV

4.1 Pierwotna strategia wyszukiwania badań klinicznych

Tabela 73. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"interferon beta 1a"[NM]
2	"interferon beta 1a"[ALL]
3	INFB-1a[ALL]
4	1 OR 2 OR 3
5	"multiple sclerosis"[MH]
6	"multiple"[ALL] AND "sclerosis"[ALL]
7	5 OR 6
8	randomized controlled trial[PT]
9	"random allocation"[MH]
10	random*[TIAB]
11	controlled[TIAB]
12	OR/8-11
13	4 AND 7
14	long-term[ALL]
15	long-standing[ALL]
16	longitudinal[ALL]
17	follow-up[ALL]
18	4 years[ALL]
19	5 years[ALL]
20	6 years[ALL]
21	7 years[ALL]
22	8 years[ALL]
23	OR/14-22
24	"Clinical Trial"[PT]
25	"Validation Studies"[PT]
26	"Comparative Study"[PT]
27	"Evaluation Studies"[PT]
28	"Cohort Studies"[MH]
29	"Case-Control Studies"[MH]
30	cohort[TIAB]
31	"case-control" [TIAB]
32	prospective[TIAB]
33	observational[TIAB]
34	OR/24-33
35	"interferon-beta"[MH]
36	"interferon"[ALL] AND "beta"[ALL]

Nr	Kwerendy
37	INFB[ALL]
38	35 OR 36 OR 37
39	7 AND 38
40	pragmatic trial[TW]
41	pragmatic trials[TW]
42	practical clinical trial[TW]
43	"comparative effectiveness"[ALL]
44	"evidence-based practice"[MH]
45	"product surveillance, postmarketing"[MH]
46	registries [MH]
47	registry[TW]
48	registries[TW]
49	OR/40-48
50	(12 AND 13) OR (13 AND 23 AND 34) OR (39 AND 49)

Tabela 74. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'interferon'/exp OR interferon
2	beta AND 1a
3	1 AND 2
4	'infb 1a'
5	3 OR 4
6	multiple
7	'sclerosis'/exp OR sclerosis
8	6 AND 7
9	[randomized controlled trial]/lim
10	random*:ab,ti
11	controlled:ab,ti
12	randomization:de
13	OR/9-12
14	'long term'
15	'long standing'
16	longitudinal
17	'follow up'/exp
18	4 years
19	5 years
20	6 years
21	7 years

Nr	Kwerendy
22	8 years
23	OR/14-22
24	'clinical trial'/exp
25	'validation study'/exp
26	'comparative study'/exp
27	'evaluation'/exp
28	'cohort analysis'/exp
29	'case control study'/exp
30	cohort:ab,ti
31	'case-control':ab,ti
32	prospective:ab,ti
33	observational:ab,ti
34	OR/24-33
35	'interferon'/exp OR interferon
36	beta
37	35 AND 36
38	infb
39	37 OR 38
40	8 AND 39
41	'pragmatic trial':ab,ti
42	'pragmatic trials':ab,ti
43	'practical clinical trial':ab,ti
44	'comparative effectiveness'/exp
45	'evidence based practice':de
46	'postmarketing surveillance':de
47	registries:de
48	registry:ab,ti
49	registries:ab,ti
50	OR/41-49
51	((5 AND 8 AND 13) OR (5 AND 8 AND 23 AND 34) OR (40 AND 50)) AND [embase]/lim

Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Nr	Kwerendy
1	interferon beta 1a
2	INFB-1a
3	multiple sclerosis
4	1 OR 2
5	3 AND 4

Data ostatniego wyszukiwania – do 20 września 2010 r.

4.2 Strategia wyszukiwania badań klinicznych wraz z liczbą trafień zastosowana w aktualizacji wyszukiwania

Wyszukiwanie do 5 marca 2014 roku.

Tabela 76. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"interferon beta 1a"[NM]	1215
2	"interferon beta 1a"[ALL]	1476
3	INFB-1a[ALL]	5
4	#1 OR #2 OR #3	1477
5	"multiple sclerosis"[MH]	42800
6	"multiple"[ALL] AND "sclerosis"[ALL]	59247
7	#5 OR #6	59828
8	randomized controlled trial[PT]	360620
9	"random allocation"[MH]	78815
10	random*[TIAB]	700655
11	controlled[TIAB]	477434
12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1128611
13	#4 AND #7	1241
14	long-term[ALL]	531435
15	long-standing[ALL]	17268
16	longitudinal[ALL]	177363
17	follow-up[ALL]	886207
18	4 years[ALL]	69310
19	5 years[ALL]	148173
20	6 years[ALL]	63030
21	7 years[ALL]	53651
22	8 years[ALL]	54769
23	9 years[ALL]	45498
24	10 years[ALL]	81730
25	11 years[ALL]	22211
26	12 years[ALL]	34779
27	13 years[ALL]	20145
28	14 years[ALL]	27112
29	15 years[ALL]	49056
30	(#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR	1783274

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29)	
31	"Clinical Trial"[PT]	739477
32	"Validation Studies"[PT]	64638
33	"Comparative Study"[PT]	1647122
34	"Evaluation Studies"[PT]	187826
35	"Cohort Studies"[MH]	1302619
36	"Case-Control Studies"[MH]	634232
37	cohort[TIAB]	242085
38	"case-control" [TIAB]	75644
39	prospective[TIAB]	348831
40	observational[TIAB]	75164
41	(#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40)	3581010
42	"interferon-beta"[MH]	7002
43	"interferon"[ALL] AND "beta"[ALL]	25918
44	INFB[ALL]	122
45	(#42 OR #43 OR #44)	26028
46	(#7 AND #45)	3804
47	pragmatic trial[TW]	189
48	pragmatic trials[TW]	206
49	practical clinical trial[TW]	20
50	"comparative effectiveness"[ALL]	4176
51	"evidence-based practice"[MH]	58708
52	"product surveillance, postmarketing"[MH]	10785
53	registries[MH]	54490
54	registry[TW]	51995
55	registries[TW]	58406
56	(#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55)	162060
57	((#12 AND #13) OR (#13 AND #30 AND #41) OR (#46 AND #56)))	561

Tabela 77. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'interferon'/exp OR 'interferon' AND [embase]/lim	333225
2	beta AND 1a AND [embase]/lim	8939
3	#1 AND #2	1564
4	'infb 1a' AND [embase]/lim	13
5	#3 OR #4	1568
6	multiple AND [embase]/lim	1115387
7	'sclerosis'/exp OR sclerosis AND [embase]/lim	143511

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
8	#6 AND #7	76837
9	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	259354
10	random*:ab,ti AND [embase]/lim	722527
11	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	484683
12	randomization:de AND [embase]/lim	37549
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	1066500
14	'long term' AND [embase]/lim	1220760
15	'long standing' AND [embase]/lim	16883
16	longitudinal AND [embase]/lim	145047
17	'follow up'/exp AND [embase]/lim	657053
18	'4 years' AND [embase]/lim	80902
19	'5 years' AND [embase]/lim	170576
20	'6 years' AND [embase]/lim	73247
21	'7 years' AND [embase]/lim	64020
22	'8 years' AND [embase]/lim	65985
23	'9 years' AND [embase]/lim	55703
24	'10 years' AND [embase]/lim	90145
25	'11 years' AND [embase]/lim	25591
26	'12 years' AND [embase]/lim	38342
27	'13 years' AND [embase]/lim	22739
28	'14 years' AND [embase]/lim	28298
29	'15 years' AND [embase]/lim	50252
30	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	1778577
31	'clinical trial'/exp AND [embase]/lim	776623
32	'validation study'/exp AND [embase]/lim	21674
33	'comparative study'/exp AND [embase]/lim	543424
34	'evaluation'/exp AND [embase]/lim	63511
35	'cohort analysis'/exp AND [embase]/lim	139147
36	'case control study'/exp AND [embase]/lim	53990
37	cohort:ab,ti AND [embase]/lim	318413
38	'case-control':ab,ti AND [embase]/lim	80210
39	prospective:ab,ti AND [embase]/lim	405107
40	observational:ab,ti AND [embase]/lim	92199
41	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	1966133
42	'interferon'/exp OR interferon AND [embase]/lim	333225
43	beta AND [embase]/lim	1128891
44	#42 AND #43	51209
45	infb AND [embase]/lim	142

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
46	#44 OR #45	51327
47	#8 AND #46	8119
48	'pragmatic trial':ab,ti AND [embase]/lim	209
49	'pragmatic trials':ab,ti AND [embase]/lim	211
50	'practical clinical trial':ab,ti AND [embase]/lim	18
51	'comparative effectiveness'/exp AND [embase]/lim	8706
52	'evidence based practice':de AND [embase]/lim	25476
53	'postmarketing surveillance':de AND [embase]/lim	4652
54	register:de AND [embase]/lim	47588
55	registry:ab,ti AND [embase]/lim	67839
56	registries:ab,ti AND [embase]/lim	13951
57	#48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56	130391
58	(#5 AND #8 AND #13) OR (#5 AND #8 AND #30 AND #41) OR (#47 AND #57)	663

Tabela 78. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	interferon beta 1a in Trials	321
2	INFB-1a in Trials	1
3	#1 or #2 in Trials	321
4	multiple sclerosis in Trials	3160
5	interferon beta 1a in Trials	321

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

4.1 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2 Publikacje wtórne wykluczone z analizy (aktualizacja wyszukiwania)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3 Opis skal uwzględnionych w raporcie

4.3.1 Rozszerzona skala niewydolności ruchowej EDSS (z ang. *Kurtzke Expanded Disability Status Scale*)

Skala ta ma na celu umożliwienie ilościowej oceny niepełnosprawności ruchowej u osób chorych na stwardnienie rozsiane. EDSS ocenia stopień niepełnosprawności w ośmiu systemach funkcjonalnych (FS, z ang. *Functional Systems*) i umożliwia neurologowi przypisanie wyniku dla każdego systemu (FSS, z ang. *Functional System Score*). Systemy funkcjonalne obejmują: system piramidowy (*pyramidal*), mózdzku (*cerebellar*), pnia mózgu (*brainstem*), sensoryczny (*sensory*), jelit i pęcherza (*bowel and bladder*), wizualny (*visual*), ogólny mózgu (*cerebral*) i inne (*other*). Skala przyjmuje wartości od 0 (prawidłowy wynik badania neurologicznego) do 10 (zgon z powodu MS). Wynik od 1.0 do 4.5 wskazuje pełną sprawność lub jej minimalne ograniczenia, 5.0 do 9.5 upośledzenie zdolności ruchowej (Goodkin 1992).

4.3.2 Skala niewydolności ruchowej (z ang. *Hauser Ambulation Index*)

Skala oceniająca niewydolność ruchową. Przyjmuje wartości od 0 (bez objawów – całkowicie aktywny) do 9 (ograniczony do wózka, nie może samodzielnie jeździć). Wynik od 1 do 3 oznacza brak konieczności podpierania podczas chodzenia (samodzielne chodzenie), 4-7 konieczność podparcia (za pomocą lasek, kul), 8-9 poruszanie na wózku inwalidzkim (Hauser 1983).

4.3.3 Skala oceniająca funkcjonowanie kończyn górnych (z ang. *Arm-Index Scale*)

Skala ma na celu ocenę stopień sprawności kończyn górnych. Składa się z pytań oceniających stopień niepełnosprawności funkcjonowania kończyn górnych (ubieranie górnej części ciała, mycie i szczotkowanie ciała, posługiwanie się nożem i widelcem, zdolność do utrzymania monety w palcach). Przyjmuje wartości od 0 (prawidłowe funkcjonowanie) do 5 (niemożność wykonywania ruchów celowych) (*Barnes 1997*).

4.3.4 Skala oceny neurologicznej (NRS, z ang. *Scripps neurological rating scale*)

Skala NRS została stworzona do klinicznej oceny chorych ze stwardnieniem rozsianym. Jej autorzy pochodzą z kliniki Scripps w La Jolla w Kalifornii. Skala ta ocenia 22 parametry badania neurologicznego: proces myślenia i nastrój; oczy i związane z nimi nerwy czaszkowe (ostrość widzenia, pole widzenia, ruchy gałek ocznych, oczopląs); niższe nerwy czaszkowe; funkcje motoryczne poszczególnych kończyn (oddzielnie prawej górnej, lewej górnej, prawej dolnej, lewej dolnej); głębokie odruchy ścięgniaste (DTRs, z ang. *deep tendon reflexes*) (oddzielnie kończyn górnych i kończyn dolnych); odruch Babińskiego (oddzielnie lewej strony i prawej strony); funkcje czuciowe w każdej kończynie (oddzielnie prawej górnej, lewej górnej, prawej dolnej, lewej dolnej); objawy mózdkowe (oddzielnie kończyn górnych i kończyn dolnych); pionizacja postawy podczas chodzenia i utrzymanie równowagi (*gait trunk and balance*); zaburzenia czynności układu autonomicznego (jelit, pęcherza moczowego i/lub zaburzenia seksualne). Wynik stanowi suma punktów uzyskana dla poszczególnych parametrów – przyjmuje wartości od -10 do 100 (im wyższy tym lepsze funkcjonowanie pacjenta). Skala ta wykazuje dobrą korelację między obserwatorami (*Sipe 1984*).

4.3.5 Skala codziennej aktywności (z ang. *Daily Living Scale*)

W badaniu *PRISMS* nie podano wystarczających informacji umożliwiających dokładnie zidentyfikowanie skali, na podstawie której oceniano stopień nasilenia rzuty choroby. Jednak wszystkie skale oceniające codzienną aktywność chorego dotyczą podstawowych czynności, takich jak zdolność do samodzielnej mycia, ubierania, jedzenia, korzystania z toalety i kontrolowania trzymania moczu, przemieszczania się z miejsca na miejsce (skala wg Katz'a). Przykładem takiej skali jest skala Lawton-Brody'ego, która składa się z pytań dotyczących zdolności do używania telefonu, robienia zakupów, przygotowywania jedzenia, zajmowania się domem, robienia prania, przemieszczania się, przestrzegania stosowania lekarstw, zdolności do zajmowania się finansami – każde z pytań ma kilka odpowiedzi, punktowanych 0 lub 1. Im wyższy wynik, tym lepsze funkcjonowanie pacjenta (*Lawton 1969*).

4.3.6 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 79. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć, gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

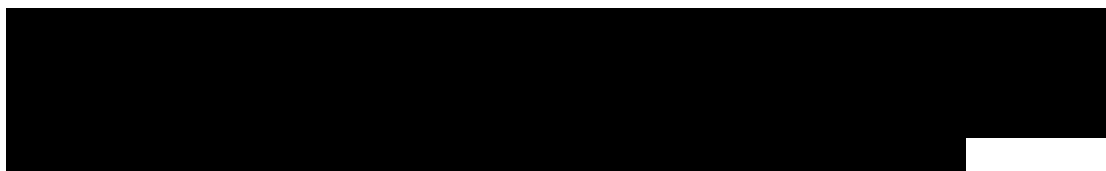
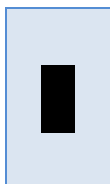
4.3.7 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 – za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 80. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?



I	[REDACTED]
II	[REDACTED]

I	[REDACTED]
I	[REDACTED]

4.5 Wkład autorów w opracowanie raportu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 73. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed..... 187
Tabela 74. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie EmBase przez Elsevier. 188
Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Central Register of Controlled Trials..... 189
Tabela 76. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed..... 190

<i>Tabela 77. Strategia wyszukiwania badań klinicznych w bazie EmBase przez Elsevier.</i>	<i>191</i>
<i>Tabela 78. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Central Register of Controlled Trials.</i>	<i>193</i>
<i>Tabela 79. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.</i>	<i>208</i>
<i>Tabela 80. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.</i>	<i>208</i>

4.7 Spis wykresów

[REDACTED]	
[REDACTED]	
Wykres 2. Diagram opisujący pierwotny proces wyszukiwania badań klinicznych.....	75
Wykres 3. Diagram przedstawiający proces aktualizacji wyszukiwania badań klinicznych.....	77