



IGNORANTIA NOCET

EXTAVIA[®] (INTERFERON BETA-1B) W LECZENIU CHORYCH NA POSTAĆ RZUTOWO-REMISYJNĄ STWARDNIENIA ROZSIANEGO (RRSM) PRZEZ OKRES DŁUŻSZY NIŻ 5 LAT

ANALIZA KLINICZNA
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl



Warszawa, 16 czerwca 2014 r.

Osoby do kontaktu:



MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 16 czerwca 2014 roku analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie AOTM-OT-4351-17(11)/MS/2014. Pierwotnie analiza została zakończona 17 kwietnia 2014 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości ⊕ Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opis wyboru komparatorów; ⊕ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊕ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊕ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊕ Opis wniosków, ograniczeń i dyskusji; ⊕ Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊕ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊕ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊕ Opracowywanie wyników i wniosków
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Opis problemu zdrowotnego; ⊕ Opis wytycznych i rekomendacji ⊕ Analiza systemu refundacji; ⊕ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊕ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy [Redacted] która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	12
1. Cel analizy.....	16
2. Metodyka.....	16
3. Problem zdrowotny – stwardnienie rozsiane	18
3.1. Populacja docelowa	18
3.2. Definicja	18
3.3. Klasyfikacja	19
3.4. Epidemiologia	20
3.5. Etiologia i patogenezę	22
3.6. Czynniki ryzyka	23
3.7. Objawy kliniczne	23
3.7.1. Skale oceny nasilenia objawów choroby	24
3.8. Rozpoznanie	29
3.8.1. Kryteria rozpoznania	31
3.9. Rokowanie i czynniki rokownicze	33
3.10. Leczenie	33
3.10.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RRSM	34
3.10.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu RRSM.....	41

3.10.3. Polskie zalecenia kliniczne dotyczące leczenia RRSM.....	43
3.10.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu RRSM w ramach programu lekowego.....	45
3.10.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	47
4. Interwencja – interferon beta-1b.....	54
4.1. Działanie leku.....	54
4.2. Zarejestrowane wskazanie	54
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	55
5. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) do analizy klinicznej.....	56
6. Analiza systemu refundacji	58
6.1. Sposób finansowania interferonu beta-1b	58
7. Przegląd systematyczny	60
7.1. Źródła danych	60
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	60
7.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne.....	61
7.3.1. Strategia wyszukiwania	61
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	61
7.3.3. Badania włączone	62
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	65
7.4.1. Strategia wyszukiwania	65
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	66
7.4.3. Badania włączone	68

7.5. Ocena jakości badań.....	71
7.6. Analiza statystyczna.....	71
7.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	72
7.8. Włączone badania pierwotne	74
7.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	74
7.8.2. Punkty końcowe	82
7.8.3. Ocena homogeniczności	93
8. Ocena skuteczności klinicznej po przerwaniu skutecznej terapii IFN beta.....	93
8.1. Ocena niepełnosprawności za pomocą skali EDSS	94
8.2. Ocena częstości rzutów	96
8.3. Ocena progresji choroby	98
9. Podsumowanie oceny skuteczności klinicznej po przerwaniu skutecznej terapii IFN beta.....	99
10. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IFN beta-1b w długim okresie stosowania (powyżej 5 lat).....	100
10.1. Ocena skuteczności IFN beta-1b	100
10.1.1. Zgony.....	102
10.1.2. Jakość życia.....	103
10.1.3. Roczna częstość rzutów.....	111
10.1.4. Zmiany w obrazie MRI.....	112
10.1.5. Ocena progresji choroby	113
10.1.6. Ocena niepełnosprawności za pomocą skali EDSS	116

10.1.7. Ocena aktywności choroby za pomocą skali MSFC	119
10.2. Podsumowanie oceny skuteczności IFN beta-1 b	119
10.3. Ocena bezpieczeństwa IFN beta-1b.....	122
10.3.1. Zdarzenia niepożądane u chorych, którzy przyjmowali IFN beta-1b w okresie obserwacji wynoszącym 16 lat	122
10.3.2. Zdarzenia niepożądane	123
10.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa IFN beta-1b	124
10.5. Ocena skuteczności IFN beta w porównaniu z brakiem leczenia.....	125
10.5.1. Ocena niepełnosprawności za pomocą skali EDSS	126
10.5.2. Ocena progresji choroby	127
10.6. Podsumowanie skuteczności IFN beta w porównaniu z brakiem leczenia	128
11. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa	132
11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Extavia®	132
11.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Raporcie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).....	137
11.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w zbiorczym raporcie bezpieczeństwa (PSUR SBR)	137
11.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA	138
12. Ograniczenia.....	141
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	142
14. Dyskusja	146
15. Załączniki	150

15.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	150
15.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	151
15.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	153
15.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	156
15.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	157
15.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	175
15.7. Skale oceny jakości badań.....	181
16. Spis tabel	185
17. Spis rysunków	191
18. Bibliografia.....	192

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
9-HPT	ang. <i>9-Hole Peg Test</i> – próba wkładania 9 patyczków w otwórki (test w stwardnieniu rozsianym)
AAN	ang. <i>American Academy of Neurology</i> – Amerykańska Akademia Neurologii
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ABN	ang. <i>Association of British Neurologists</i> – Brytyjskie Towarzystwo Neurologów
ACTH	ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> – hormon adrenokortykotropowy
ALAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotrasferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ARR	ang. <i>annual relapse rate</i> – roczna częstość rzutów
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BAB	ang. <i>binding antibodies</i> – przeciwciała wiążące
CDSM	ang. <i>clinically definite MS</i> – klinicznie pewne stwardnienie rozsiane
CD4+	ang. <i>cluster of differentiation 4</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CD8+	ang. <i>cluster of differentiation 8</i> – antygen różnicowania komórkowego 8
CEM-Cat	franc. <i>Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya</i> – Centrum leczenia stwardnienia rozsianego w Katalonii
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego</i>
CIS	ang. <i>clinically isolated syndrome</i> – odosobniony zespół objawów neurologicznych występujących na początku choroby, który może przybierać postać pojedynczego objawu (jednoogniskowy) lub kilku objawów jednocześnie (wielogniskowy)
CPSM	ang. <i>clinically probable MS</i> – prawdopodobne SM, stwierdzone, kiedy obraz kliniczny wskazuje na SM, ale nie są spełnione kryteria z badań dodatkowych
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
EGS	ang. <i>The EDMUS Grading Scale</i> – skala oceny niewydolności ruchowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EuroQoL-5D	ang. <i>Euro – Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
Gd	gadolin
GLA	octan glatirameru
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
H	homogeniczność
HAS	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
HLA	ang. <i>Human Leukocyte Antigens</i> – ludzki antygen zgodności tkankowej
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IFN	interferon
IgG	ang. <i>immunoglobulin G</i> – immunoglobulina G
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v./IV	ang. <i>intravenous therapy</i> – dożylnie
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LTF	ang. <i>long term follow-up</i> – długookresowa obserwacja chorych
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – klasyfikacja układów i narządów
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mg	miligram
MIU	mili jednostki międzynarodowe
ml	mililitr
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> – skala oceny funkcji poznawczych w przebiegu SM
MSIF	ang. <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego
SM QOL	ang. <i>Multiple Sclerosis Quality of Life</i> – skala oceny jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NABs	ang. <i>neutralizing antibodies</i> – przeciwciała neutralizujące
NAT	natalizumab
NHS CB	ang. <i>National Health Service Commissioning Board</i> – Panel Komisyjny Brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRS	ang. <i>Neurologic Rating Scale</i> – skala oceny neurologicznej

Skrót	Rozwinięcie
PASAT	ang. <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> – test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PI	ang. <i>progression index</i> – wskaźnik progresji
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
pkt	punkt
PLC	placebo
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PPMS	ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i> – pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRMS	ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i> – postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane
PRIMUS	ang. <i>Patient Reported Outcome Indices for Multiple Sclerosis</i> – stan zdrowia raportowany przez chorego
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSUR SBR	ang. <i>periodic safety update report summary bridging report</i> – zbiorczy raport okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
PZNW	pozagątkowe zapalenie nerwu wzrokowego
µg	mikrogram
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trials</i> – badanie randomizowane
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> - podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz raportowania zdrowia
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum Leków
SPMS	ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i> – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego
ti	ang. <i>title</i> - tytuł
TSH	ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> – hormon tyreotropowy
tw	ang. <i>tex word</i> – słowa w tekście
TWT 25	ang. <i>foot timed walk test-25</i> – czas przejścia 25 stóp (7,6 m)

Skrót	Rozwinięcie
UC	układ czynnościowy
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WPW	badanie wzrokowych potencjałów wywołanych

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Extavia® (interferon beta-1b) stosowanego w leczeniu chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego przez okres dłuższy niż 5 lat wyjściowo założono wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z brakiem leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby po wcześniejszej długotrwałej skutecznej terapii. Z powodu braku badań spełniających powyższe założenie analizę przeprowadzono przede wszystkim na podstawie badań obserwacyjnych dotyczących leczenia interferonem beta-1b przez okres dłuższy niż 5 lat.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji dotyczących finansowania. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla interferonu beta-1b oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Zgodnie z wyjściowym założeniem komparatorem dla interferonu beta-1b był brak leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby po wcześniejszej długotrwałej skutecznej terapii analizowanym lekiem. Analiza dotyczy interferonu beta-1b stosowanego w Polsce w leczeniu I linii chorych na RRMS (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis* – stwardnienie rozsiane o

przebiegu rzutowo-remisyjnym), finansowanego w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego*.

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Lugaresi 2013* oraz *Freedman 2009*) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), jednak celem analiz przeprowadzonych w ich ramach nie była ocena interferonu beta-1b z brakiem leczenia w okresie czasu dłuższym niż 5 lat. Przeglądy te odbiegały metodycznie od Wytocznych AOTM oraz *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, co powoduje, że ich aktualizacja z formalnego punktu widzenia nie była możliwa.

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu, którego celem było zidentyfikowanie odpowiednich badań pierwotnych. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatora. W związku z powyższym zdecydowano, że w celu spełnienia ustawowych wymagań odnośnie raportów oceny technologii medycznej dla interwencji zostaną przedstawione wyniki odnośnie długotrwałej skuteczności na podstawie dostępnych badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną, natomiast dla komparatora uwzględniono dane z badania odzwierciedlającego praktykę kliniczną, w którym oceniano wyniki chorych po zaprzestaniu długotrwałej skutecznej terapii.

Ostatecznie analizy klinicznej włączono 13 publikacji, z czego:

- ⊕ 1 publikację dotyczącą jednoramiennego badania obserwacyjnego, odnoszącego się do skutków klinicznych zaprzestania skutecznej terapii IFN beta: *Siger 2011*;
- ⊕ 11 publikacji dotyczyło 6 długookresowych badań obserwacyjnych (powyżej 5 lat): *Bencsik 2006, Fernandez 2012, Hernandez 2013, LTF* (publikacje *Ebers 2009, Ebers 2010, Goodin 2012a, Goodin 2012b, Reder 2010*), *Patti 2006, Rice 1999* oraz jednego badania randomizowanego *Knobler 1993*, z których wykorzystano jedynie wyniki dla IFN beta-1b;
- ⊕ 1 publikację dotyczącą długookresowego badania obserwacyjnego porównującego IFN beta z brakiem terapii: *Trojano 2007* (dane uzupełniające).

W ramach dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączone zostały 4 publikacje: Charakterystyka Produktu Leczniczego Extavia®, Raport Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z 2014 roku, dokument FDA z 2012 roku oraz okresowy raport

dotyczący bezpieczeństwa produktu Extavia® (PSUR SBR, ang. *Periodic Safety Update Report Summary Bridging Report*).

Skuteczność kliniczna

W przypadku skuteczności interferonu beta po przerwaniu skutecznej terapii interferonem beta w populacji chorych na RRMS odnotowano istotny statystycznie wzrost stopnia niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS u chorych na RRMS. W czasie terapii progresja była niewielka natomiast po przerwaniu terapii nastąpił jej szybki wzrost. Odnotowana różnica była znamienne statystycznie.

Ponadto wykazano istotną statystycznie redukcję rocznej częstości rzutów w czasie leczenia oraz jej znamienne statystycznie wzrost po przerwaniu terapii.

Udowodniono, że długotrwała terapia interferonem beta-1b wykazuje skuteczność kliniczną biorąc pod uwagę m.in. ocenę niepełnosprawności mierzoną w skali EDSS oraz częstość występowania rzutów choroby.

W czasie 6-letniego okresu leczenia wykazano istotną statystycznie redukcję częstości rzutów. Wykazano również redukcję nawrotów choroby oraz stabilizację choroby ocenianą na podstawie obrazów T1-Gd oraz T2 zależnych MRI u chorych na RRMS (jednak w badaniach nie określono istotności statystycznej tych zmian). Ponadto udowodniono, że terapia interferonem beta-1b znacząco spowalnia progresję choroby przez istotne statystycznie obniżanie wskaźnika progresji.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa została oparta głównie na uzupełniającej analizie bezpieczeństwa, na podstawie której uznano iż profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Extavia® jest akceptowalny, a z jego stosowaniem wiążą się zdarzenia/działania niepożądane charakterystyczne dla leków z grupy interferonów.

Na podstawie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa określono stosunek korzyści stosowania interferonu beta 1-b do ryzyka z nim związanego jako korzystny.

WNIOSKI

Na podstawie przedstawionych danych można wnioskować o długookresowej skuteczności interferonu beta-1b w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Dane

odnośnie skuteczności były dostępne z badań o maksymalnym okresie obserwacji wynoszącym 21 lat. Wyniki uzyskiwane przez chorych były stosunkowo dobre, a czas to wystąpienia znaczącego pogorszenia objawów bardzo długi. Mając na uwadze, jak gwałtowna progresja choroby następuje po przerwaniu terapii, uzasadnionym wydaje się być kontynuowanie terapii w ramach programu lekowego w okresie dłuższym niż 60 miesięcy.

Na podstawie danych z badań klinicznych oraz raportu *PSUR SBR* analizującego dane odnośnie bezpieczeństwa interferonu beta-1b w długim okresie czasu zarówno w oparciu o dane z badań klinicznych jak również dane raportowane w ramach praktyki klinicznej można wnioskować o udowodnionym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Extavia[®] (interferon beta-1b) stosowanego w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRSM) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna będzie zawierała porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z zapisami zawartymi we wniosku refundacyjnym, celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Extavia[®] w okresie obserwacji wynoszącym powyżej 5 lat (przy czym terapia powinna trwać tak długo, jak długo jest ona skuteczna).

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
 - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
 - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊕ metodyki badań;
-

- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny będzie zawierał:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do w/w przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- ⊛ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊛ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – stwardnienie rozsiane

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla interferonu beta-1b, zgodnie z populacją określoną we wniosku refundacyjnym, stanowią chorzy na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego leczeni interferonem beta-1b przez okres dłuższy niż 5 lat¹.

3.2. Definicja

Stwardnienie rozsiane (SM, łac. *sclerosis multiplex*) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną w patologii ludzkiej, której etiologia nie jest w pełni poznana [66]. Jest oznaczana w klasyfikacji ICD-10² kodem G.35.

Przebieg choroby jest zróżnicowany. U około 25% chorych postępuje ona stosunkowo łagodnie [65].

Rzutom SM nazywa się wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające co najmniej 24 godziny i powodujące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej

¹ Aktualny Program Lekowy dotyczący leczenia SM zakłada, że chorzy mogą być w nim leczeni przez 24 miesiące, z możliwością wydłużenia tego okresu do maksymalnie 60 miesięcy;

² ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

1 punkt w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale* – rozszerzona skala niewydolności ruchowej). Objaw, który pojawił się w trakcie rzutu może całkowicie ustąpić, jednak często poprawa jest tylko częściowa a konsekwencją rzutu pozostaje pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą najczęściej do narastania niesprawności [66].

Pierwszy, odosobniony zespół objawów neurologicznych występujący na początku choroby określa się jako CIS (ang. *clinically isolated syndrome*), który może przybierać postać pojedynczego objawu (jednoogniskowy) lub kilku objawów jednocześnie (wielogniskowy) [66].

3.3. Klasyfikacja

Wyróżnia się zasadniczo cztery podstawowe rodzaje przebiegu SM:

- ⊕ rzutowo-remisyjny (inne nazwy to także: nawracająco-zwalniający, remitująco-zwalniający, nawracająco-ustępujący, rzutowo-zwalniający, rzutowo-ustępujący);
- ⊕ wtórnice postępujący;
- ⊕ pierwotnie postępujący;
- ⊕ postępująco-nawracający (także: postępujący z nakładającymi się rzutami) [9, 29, 34].

Najczęstszym przebiegiem jest **rzutowo-remisyjny** (RRMS, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*), który dotyczy około 80% osób w początkowej fazie choroby. Postać ta charakteryzuje się występowaniem rzutów, czyli nowych objawów neurologicznych lub zaostrzeń tych już istniejących. Między rzutami objawy cofają się całkowicie lub pozostają w mniej nasilonej formie. Natomiast wśród około 20% chorych, najczęściej wśród tych, u których SM rozpoznano w starszym wieku, występuje postać **pierwotnie postępująca** (PPMS – ang. *primary progressive multiple sclerosis*), w której objawy neurologiczne narastają w sposób ciągły [34].

Po kilku latach trwania choroby u 95% chorych z postacią RRMS rozwija się postać **wtórnice postępująca** (SPMS – ang. *secondary progressive multiple sclerosis*) charakteryzująca się stopniowym i stałym pogarszaniem stanu neurologicznego. Jako czwarty rodzaj przebiegu choroby wymienia się **postępująco-nawracający** (PRMS – ang. *progressive relapsing multiple sclerosis*), w którym od początku występuje stopniowe pogarszanie się sprawności chorego z nakładającymi się zaostrzeniami, które mogą ustąpić całkowicie lub tylko częściowo [34].

3.4. Epidemiologia

W Polsce nie prowadzi się wiarygodnego (oficjalnego) krajowego rejestru chorych na SM. Jednak dane takie zawarte są w raporcie MSIF (ang. *Multiple Sclerosis International Federation* – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego), w którym rejestrowane są dane dla chorobowości i zachorowalności na SM w różnych krajach Europy [62].

Pierwsze objawy choroby występują zazwyczaj między 20. a 40 r.ż., a rzadko pojawiają się przed 15 r.ż. [6, 77], można więc wnioskować, że dane dla liczby chorych na SM dotyczą w dużej mierze dorosłych chorych.

Dane dotyczące chorobowości na SM w Polsce, w zależności od przyjętego źródła, są zróżnicowane.

Na podstawie danych pochodzących z raportu MSIF z 2013 roku, w Polsce na SM chorują 64 osoby na 100 000 mieszkańców. Uwzględniając więc aktualną liczbę mieszkańców Polski – około 38,5 mln [56], chorobowość wynosi około 24 640 chorych³.

W Narodowym Programie Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym, przygotowanym przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 [35] podano z kolei, że chorobowość na SM w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Uwzględniając aktualną liczbę mieszkańców Polski – około 38,5 mln [56] można założyć, że zgodnie z tym dokumentem w Polsce chorobowość wynosi 57 750⁴ chorych.

Według Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego (PTSR) w Polsce chorobowość na wynosi natomiast około 38 050 chorych [48]. Zgodnie z powyższymi danymi można założyć, że chorobowość w Polsce zawiera się w przedziale od około 24 640 do 57 750 chorych.

Uwzględniając fakt, że odsetek chorych na SM, u których stwierdza się przebieg rzutowo-remisyjny choroby wynosi 40 do 60% [38, 40, 52], chorobowość na RRSM w Polsce zawiera się w przedziale od 9 856 do 34 650 osób.

³ 64 chorych na 100 tys. mieszkańców zostało przeliczone na aktualną liczbę chorych w Polsce przez pomnożenie 64 przez 38,5 mln, a następnie podzielenie przez 100 tys.;

⁴ 150 chorych na 100 tys. mieszkańców zostało przeliczone na aktualną liczbę chorych w Polsce przez pomnożenie 150 przez 38,5 mln, a następnie podzielenie przez 100 tys.;

Biorąc pod uwagę liczbę chorych, u których występuje SM o przebiegu rzutowo-remisyjnym (80%) można szacować, że w Polsce jest ok. 24 000 takich chorych⁵ (tj. około 62 na 100 tys. osób).

Na podstawie danych MSIF z 2008 roku [62]⁶ stwierdzono, iż zachorowalność na SM w Polsce wynosi 2,16 chorych na 100 000 osób, co przekłada się na 832 nowych zachorowań na rok⁷. Zachorowalność jest odpowiednio niższa uwzględniając chorych na RRMS, którzy stanowią około 80% SM i wynosi około 666 nowych przypadków rocznie⁸.

Informacje na temat liczby chorych leczonych w *Programie lekowym*⁹ można odnaleźć w *Piśmie Prezesa NFZ* [46] dla lat 2009, 2010 oraz przybliżoną liczbę chorych na 2011 rok. Liczbę osób leczonych w programie lekowym wzięto ze sprawozdań z działalności NFZ za IV kwartał z lat 2009-2013 [69, 70, 71, 72, 73]. W sprawozdaniach tych przedstawiono liczbę osób w programie lekowym z podziałem na komórki organizacyjne (poradnia neurologiczna, oddział neurologiczny, poradnia neurologiczna dla dzieci, oddział neurologiczny dla dzieci), w których otrzymali świadczenia. Możliwe jest także, oszacowanie liczby chorych na podstawie danych refundacyjnych NFZ [17] przy założeniu zużycia ok. 12,18 [10, 12] opakowań na chorego na rok dla interferonu beta-1b oraz 13,04 opakowań na pacjenta na rok dla pozostałych substancji uwzględnionych w analizie [11, 13, 14], dostępnych w *Programie lekowym*. Zestawienie danych z powyższych źródeł zaprezentowano w poniższej tabeli:

Tabela 1.
Przedstawienie źródeł danych do oszacowania liczny chorych leczonych w *Programie lekowym*

Źródło	Rok				
	2009	2010	2011	2012	2013
<i>Pismo prezesa NFZ</i>	3 706	4 165	ok. 4 700	b.d.	b.d.
Sprawozdanie z działalności NFZ	4 240	4 485	4 804	4 668	6 939
Dane	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5 266,52

⁵30 tys. pomnożono przez 0,8;

⁶ nie odnaleziono bardziej aktualnych danych dotyczących zachorowalności;

⁷2,16 chorych na 100 tys. mieszkańców został przeliczone na aktualną liczbę nowych zachorowań w Polsce przez pomnożenie 2,16 przez 38,5 mln, a następnie podzielenie przez 100 tys.;

⁸832 pomnożono przez 0,8.

⁹ dotyczy Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego w I linii;

Źródło	Rok				
	2009	2010	2011	2012	2013
refundacyjne NFZ					

b.d. – brak danych

Źródło: opracowanie własne na podstawie [17, 46, 69, 70, 71, 72, 73]

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że liczebność populacji docelowej w okresie 2009-2013 znajdowała się w przedziale ok. 3,7-6,9 tys. Rząd wielkości populacji według wszystkich źródeł jest zbliżony, co wskazuje na dużą wiarygodność podanych wartości.

3.5. Etiologia i patogeneza

Istotę choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami) [65].

Przypuszczalnie przyczynami rozwoju SM są przetrwałe infekcje powolnymi lub utajonymi wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego [5].

Komórkowa odpowiedź limfocytów T (CD4+ potem CD8+, ang. *cluster of differentiation* - antygeny różnicowania komórkowego), a także odpowiedź limfocytów B oraz makrofagów objawia się destrukcją komórek oligodendrogleju i okołonaczyniowymi zmianami zapalnymi zlokalizowanymi głównie w substancji białej rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Uszkodzenia w postaci zmiennie rozrzuconych ognisk w śródmózgowiu, moście i mózdzku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych [5].

W wyzwalaniu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej znaczenie odgrywają geny wrażliwości i odporności na SM powiązane z genami głównego układu zgodności tkankowej [29].

Zwiększona częstość występowania schorzenia u członków rodzin zdaje się potwierdzać teorię o podłożu genetycznym choroby. Za potwierdzeniem tej teorii uznać należy współwystępowanie SM u 25% bliźniąt jednojajowych i u 3-5% bliźniąt dwujajowych [29].

3.6. Czynniki ryzyka

Stwardnienie rozsiane jest chorobą, na rozwój której wpływają czynniki genetyczne, immunopatologiczne i środowiskowe, które są w sposób złożony powiązane [45].

Częstość występowania tej choroby jest związana z rejonem występowania. Wzrasta ona wraz ze zwiększaniem się szerokości geograficznej a obniża się przy zbliżaniu do równika [45]. Grupą etniczną najbardziej narażoną na rozwój SM są więc przedstawiciele rasy kaukaskiej, natomiast najmniejsze ryzyko wystąpienia objawów choroby notuje się wśród mieszkańców Dalekiego Wschodu i przedstawicieli rasy czarnej [15]. Najwięcej przypadków choroby odnotowuje się w strefach klimatu chłodnego, umiarkowanego, morskiego i przejściowego. Wykazano związek występowania stwardnienia rozsianego z niską temperaturą i wysoką wilgotnością zimą. Rozważa się związek warunków klimatycznych z podatnością na infekcje i ich wpływem na system odpornościowy. Wykazano również związek zwiększonego ryzyka zachorowania ze zmniejszonym nasłonecznieniem [45].

Stwardnienie rozsiane znacznie częściej dotyka kobiet niż mężczyzn. Z analiz MSIF z 2008 roku wynika, iż częstość występowania SM wśród kobiet jest 2 razy większa niż wśród mężczyzn [62].

Pierwsze objawy SM występują z reguły w okresie pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. Tylko u nielicznych obserwuje się rozwój choroby przed 15. i po 55. roku życia [28, 32, 34, 54, 77].

3.7. Objawy kliniczne

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych.

Do najczęściej wymienianych przez PTSR objawów SM należą:

- ⊕ spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego);
- ⊕ męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia [48].

Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (PZNW). Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. Charakterystyczny dla niego jest zanik widzenia do całkowitego zaniku widzenia lub niewyraźne widzenie w jednym oku – co znajduje

odzwierciedlenie w jednej z opisanych niżej skal funkcjonalności. Zaburzenia widzenia mające charakter jednostronny często połączone są z bólem pozagałkowym [8].

W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. Ostre zmiany widzenia wywołane PZNW zwykle nie utrwalają się. W większości przypadków PZNW ustępuje ze śladem w postaci zaburzeń widzenia kolorów, widzeniem przyciemnionym itp.

Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo:

- ⊕ niedowłady piramidowe;
- ⊕ zaburzenia czucia (mrowienie);
- ⊕ zaburzenia widzenia;
- ⊕ zaburzenia koordynacji (opisywane często jako uczucie chwiejności);
- ⊕ zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy [29, 34, 59].

W obrazie MRI (ang. *magnetic resonance imaging* – rezonans magnetyczny) – T1 lub T2-zależnym – obserwuje się także zmiany ogniskowe, a także postępujący zanik mózgu i rdzenia kręgowego. W wynikach wielu badań wykazano, że stopień zaniku mózgu u chorych na SM wynosi od 0,6% do 1,0% w czasie roku i jest istotnie większy niż w populacji ogólnej (0,1–0,3%). Przyczyny zaniku mózgu u chorych na SM wydają się mieć wieloczynnikowy charakter obejmujący uszkodzenie i utratę aksonów, znaczne uszkodzenie mieliny lub zwyrodnienie typu Wallera (zmiana neuropatologiczna, występująca wskutek przerwania ciągłości włókna nerwowego, odcięta część aksonu ulega degeneracji) [60].

3.7.1. Skale oceny nasilenia objawów choroby

Najszerzej rozpowszechnioną i rutynowo stosowaną do oceny niesprawności i postępu choroby jest rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkego – EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*). Jest ona powiązana ze skalą funkcjonalności układów czynnościowych (UC) [35].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową jej charakterystykę.

Tabela 2.
Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) - skala Kurtzkiego

Stopień	Charakterystyka chorego
0	Prawidłowy stan neurologiczny (wszystkie stopnie 0 w skali UC)
1.0	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie UC
1.5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie UC
2.0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym UC (jeden UC o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
2.5	Minimalne upośledzenie czynności w dwóch UC (dwa UC o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
3.0	Chory chodzący samodzielnie bez ograniczeń, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym UC (jeden UC o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech UC (trzy/cztery UC o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
3.5	Chory chodzący samodzielnie bez ograniczeń, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym UC (jeden UC o stopniu 3) i jeden lub dwa UC o stopniu 2/dwa UC o stopniu 3/pięć UC o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1)
4.0	Chory chodzący samodzielnie oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden UC o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1). Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku
4.5	Chory chodzący samodzielnie, aktywny przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden UC o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1). Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5.0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle jeden UC o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4
5.5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności
6.0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku, zwykle punktacja jest kombinacją przynajmniej dwóch UC o stopniu 3
6.5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją przynajmniej dwóch UC o stopniu 3)
7.0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją z więcej niż jednym UC o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5)
7.5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy

Stopień	Charakterystyka chorego
	przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją z więcej niż jednym UC o stopniu 4). Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj efektywnie używa kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
8.0	Przebywający głównie w łóżku, wożony w wózku inwalidzkim, w znacznym stopniu efektywnie używa kończyn górnych do samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
8.5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
9.0	Chory leżący, bezradny, posiadający zdolność porozumiewania się i samodzielnego jedzenia (zwykle punktacja jest kombinacją najczęściej stopni 4 w kilku układach)
9.5	Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się ani samodzielnie jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4)
10.0	Zgon z powodu stwardnienia rozsianego

Źródło: opracowanie na podstawie Narodowego Programu Leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006-2008 [35]

Ocena niesprawności określana jest w zakresie 8 układów czynnościowych (UC): piramidowego, mózdzku, pnia mózgu, czuciowego, jelit i pęcherza moczowego, wzroku, mózgu i innych. Wynik tej oceny warunkuje prawidłową ocenę chorego w skali EDSS.

Tabela 3.
Skale funkcjonalności układów czynnościowych (UC)

Stopień	Skala funkcjonalna
Funkcja narządu wzroku d/D [m] (d/D [stopa])*	
0.	Prawidłowa
1.	Mroczek centralny z ostrością wzroku (skorygowaną) lepszą niż 6/9 (20/30)
2.	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/9 (20/30) do 6/12 (20/59)
3.	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/18 (20/60) do 6/24(20/99)
4.	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) od 6/36 (20/100) do 6/60 (20/200) albo stopień 3 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
5.	Gorsze oko z maksymalną ostrością wzroku (skorygowaną) 6/60 (20/200) albo stopień 4 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą

Stopień	Skala funkcjonalna
6.	Stopień 5 z maksymalną ostrością wzroku lepszego oka 6/18 (20/60) lub mniejszą
Funkcja pnia mózgu	
0.	Prawidłowa
1.	Minimalne objawy
2.	Umiarkowany oczopląs lub inne łagodne upośledzenie czynności
3.	Ciężki oczopląs, wyraźne osłabienie zewnętrznych mięśni gałki ocznej lub umiarkowane upośledzenie czynności innych nerwów czaszkowych
4.	Wyraźna dyzartria lub inne wyraźne upośledzenie czynności
5.	Niezdolność do połykania i mówienia
Funkcja układu piramidowego	
0.	Prawidłowa
1.	Nieprawidłowa; objawy bez upośledzenia czynności
2.	Minimalne upośledzenie czynności
3.	Łagodna lub umiarkowana parapareza lub hemipareza
4.	Wyraźna parapareza lub hemipareza
5.	Paraplegia, hemiplegia lub tetrapareza
6.	Tetraplegia
Funkcja mózdzku	
0	Prawidłowa
1.	Nieprawidłowa; objawy bez upośledzenia czynności
2.	Łagodna ataksja
3.	Umiarkowana ataksja tułowia lub kończyn
4.	Ciężka ataksja tułowia lub kończyn
5.	Niezdolność do wykonywania skoordynowanych ruchów z powodu ataksji
Funkcje układu czuciowego	
0	Prawidłowa
1.	Obniżenie czucia wibracji tylko na jednej lub dwóch kończynach
2.	Łagodne obniżenie czucia dotyku, bólu lub ułożenia i/lub umiarkowane obniżenie czucia wibracji na jednej lub dwóch kończynach

Stopień	Skala funkcjonalna
3.	Umiarkowane obniżenie czucia dotyku, bólu lub ułożenia i/lub utrata czucia wibracji na jednej lub dwóch kończynach; łagodne obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub umiarkowane obniżenie wszystkich rodzajów czucia głębokiego na trzech lub czterech kończynach
4.	Wyraźne obniżenie czucia dotyku lub bólu lub utrata czucia głębokiego, osobno lub w skojarzeniu na jednej lub dwóch kończynach; lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub ciężkie obniżenie czucia głębokiego na więcej niż dwóch kończynach
5.	Istotna utrata czucia na jednej lub dwóch kończynach lub umiarkowane obniżenie czucia dotyku lub bólu i/lub utrata czucia głębokiego na większości powierzchni ciała poniżej głowy
6.	Istotna utrata czucia poniżej głowy
Funkcja jelita grubego i pęcherza moczowego	
0.	Prawidłowa
1.	Łagodne trudności trzymania moczu, nagłe parcie i/lub zaparcie
2.	Umiarkowane trudności trzymania moczu i/lub nagłe parcie i/lub ciężkie zaparcie
3.	Częste nietrzymanie moczu lub okresowo cewnikowanie
4.	Potrzeba stałego cewnikowania
5.	Utrata funkcji pęcherza moczowego lub jelita grubego
Funkcje psychiczne	
0.	Prawidłowe
1.	Zmiany nastroju
2.	Łagodne obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie niewielkiego stopnia
3.	Umiarkowane obniżenie funkcji umysłowych, zmęczenie umiarkowanego lub znacznego stopnia
4.	Wyraźne obniżenie funkcji umysłowych
5.	Demencja

*d/D, d oznacza odległość w metrach z jakiej chory jest w stanie przeczytać najmniejszy rząd liter podczas badania wzroku, który osoba zdrowa jest w stanie przeczytać w odległości D; wartość w nawiasie oznacza tę samą odległość mierzoną w stopach, np. 6/9 (20/30) oznacza, że chory jest w stanie przeczytać najmniejszy rząd liter podczas badania wzroku, który osoba zdrowa odczyta w odległości 9 metrów (30 stóp), w odległości 6 metrów (20 stóp);
Źródło: opracowanie na podstawie Narodowego Programu Leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006-2008 [35]

Dodatkowo stosowane są również:

- ⊕ skala oceny niewydolności ruchowej (EGS – ang. *The EDMUS Grading Scale*);

- ⊕ skala oceny funkcji poznawczych;
- ⊕ ilościowe oceny stopnia rozwoju choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym;
- ⊕ skale oceny jakości życia (SM QOL – ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life*) [32].

3.8. Rozpoznanie

Nie istnieje żaden test, którego wynik w niepodważalny sposób decydowałby o rozpoznaniu. Polega ono na ocenie zespołu zgromadzonych danych klinicznych (wywiad) oraz wyników badań dodatkowych:

- ⊕ badanie metodą obrazowania rezonansem magnetycznym (MRI) – ma największe znaczenie wśród badań dodatkowych. Zmiany uwidocznione za pomocą tej metody mogą jednak okazać się nieliczne i niewystarczające do potwierdzenia rozpoznania lub też mogą być mało specyficzne, szczególnie w przypadku chorych w starszym wieku, kiedy istnieje znaczne prawdopodobieństwo uwidocznienia zmian naczyniowych [30];
- ⊕ badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) – w przypadku mało specyficznych zmian wykazanych w obrazie MRI lub w przypadku, kiedy obraz kliniczny jest nietypowy, zaleca się wykonywanie badania płynu mózgowo-rdzeniowego, mogącego wskazać na zapalno-immunologiczną naturę obserwowanych zmian. Przez pozytywny wynik PMR należy rozumieć obecność w płynie mózgowo-rdzeniowym oligoklonalnych immunoglobulin i/lub podwyższony wskaźnik IgG. Oligoklonalne immunoglobuliny powinny być wykrywane metodą ogniskowania izoelektrycznego [30];
- ⊕ badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW) – ma ono na celu uwidocznienie dodatkowego ogniska uszkodzenia w obrębie drogi wzrokowej. Pozytywny wynik WPW wskazuje na obecność opóźnionej, lecz dobrze zachowanej fali potencjału wzrokowego. Uważa się, że inne potencjały wywołane mają w przypadku diagnostyki SM niewielką wartość [30];

W badaniu MRI, po podaniu kontrastu na obrazach T1-zależnych wzmacniają się zmiany wskazujące na obecność procesu zapalnego. Wzmocnienie po podaniu kontrastu utrzymuje się średnio od 4 do 6 tygodni. Bardzo rzadko trwa dłużej niż 3 miesiące. Zarówno liczba zmian wzmacniających się, jak i sposób wzmacniania są indywidualne dla każdego chorego. Różny jest także sposób wzmacniania. Najczęściej zmiany ulegają całkowitemu, jednolitemu

wzmocnieniu. Obserwuje się także zmiany, które wzmacniają się tylko na obrzeżach w tzw. sposób obrączkowy. Ze względu na podobny sposób wzmacniania, w takich przypadkach należy wziąć pod uwagę inne rozpoznanie, na przykład neuroinfekcje, proces nowotworowy czy adrenoleukodystrofię. Od 65% do 80% zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu (zwłaszcza w sposób obrączkowy) ma hipointensywny charakter na obrazach T1-zależnych. Zmiany te określane są jako *black holes* i histopatologicznie odpowiadają miejscom znacznej destrukcji tkanki mózgowej. Lepiej niż zmiany hiperintensywne na obrazach PD/T2-zależnych korelują ze stopniem niesprawności chorych ocenianym w skali EDSS [60].

Do postawienia pewnej diagnozy, na podstawie obecności dwóch rzutów z objawami klinicznymi wskazującymi na obecność dwóch ognisk demielinizacyjnych, niezbędne jest wykazanie rozproszenia zmian w przestrzeni, jak również w czasie [47].

Rozsianiem w przestrzeni określa się zjawisko, w którym w związku z istnieniem wielu ognisk demielinizacji u chorych można się spodziewać wielu zróżnicowanych objawów ze strony układu nerwowego. Definiuje się je jako obecność co najmniej 1 ogniska demielinizacji na obrazach T2-zależnych w co najmniej 2 z 4 lokalizacji anatomicznych typowych dla stwardnienia rozsianego:

- ⊕ przylegające do kory mózgowej;
- ⊕ okołokomorowe;
- ⊕ podnamiotowe;
- ⊕ w rdzeniu kręgowym.

Przy czym nie liczy się ognisk powodujących deficyt neurologiczny umiejscowionych w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym [4, 47].

Rozsianie w czasie odnosi się do wykazania jednoczesnej obecności bezobjawowego wzmacniającego się ogniska oraz ogniska niewzmacniającego się w dowolnym czasie po rzucie lub stwierdzenie nowego ogniska w następnym badaniu. Kryteria czasowego rozsiania zmian są spełnione jeśli spełniony jest 1 z następujących warunków:

- ⊕ co najmniej 1 nieme klinicznie ognisko demielinizacji wykazujące wzmożenie kontrastowe oraz co najmniej 1 ognisko bez wzmożenia kontrastowego bez względu na czas wykonania badania MRI;

albo

- ⊗ nowe ognisko demielinizacji na obrazie T2-zależnym i/lub nowe ognisko wykazujące wzmocnienie kontrastowe, nieobecne w referencyjnym badaniu MIR bez względu na czas jego wykonania [4, 47].

Dodatkowo, w ramach diagnozowania SM stosuje się zasadę braku „lepszego wytłumaczenia” (ang. *no better explanation*). Dlatego też wymagana jest dokładna diagnostyka różnicowa, szczególnie ważna w przypadku, gdy badanie MRI nie wykaże zmian typowych dla SM.

Pierwotne kryteria McDonalda z 2001 roku zawierają listę chorób, które należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej. Wśród nich wymieniono m.in.: choroby naczyniowe mózgu takiej jak udar na podłożu zespołu antyfosfolipidowego, ostry toczeń układowy, chorobę Takayasu, kiłę oponowo-naczyniową, czy rozwarstwienie tętnicy szyjnej. Choroby zakaźne jak borelioza, zespoły paraneoplastyczne (szczególnie z ataksją mózdzkową), czy jednofazowe choroby demielinizacyjne, takie jak ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, zespół Devica, czy ostre poprzeczne zapalenie rdzenia [78].

3.8.1. Kryteria rozpoznania

Wprowadzone w 1965 r. kryteria rozpoznania SM Schumachera [58] opierały się tylko o dane kliniczne i mają obecnie już tylko charakter historyczny. W 1983 r. wprowadzono kryteria Posera [33], które odnosiły się poza danymi klinicznymi do badań dodatkowych. Wyróżniały one pojęcia klinicznie pewnego SM, laboratoryjnie popartego pewnego SM, klinicznie prawdopodobnego oraz laboratoryjnie popartego prawdopodobnego SM. Kryteria te obowiązywały w okresie ostatnich kilkunastu lat i spotykały się z krytyką z uwagi na znaczny stopień skomplikowania oraz pewne wady, jak choćby niewłączenie do kryteriów postaci pierwotnie przewlekle postępującej choroby [30].

Aktualnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi są zrewidowane kryteria McDonalda (w modyfikacji Polmana) z 2010 roku. Publikacja nowej wersji kryteriów McDonalda potwierdza ważność pierwotnych kryteriów z 2001 roku oraz ich aktualizacji z 2005 roku. Zaleca jednak stosowanie najnowszych kryteriów uwzględniających dane uzyskane przez międzynarodową grupę badawczą MAGNIMS (ang. *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*) [78].

Jeżeli kryteria czysto kliniczne nie są spełnione (obserwowane są: dwa rzuty choroby, lecz tylko jedno ognisko uszkodzenia lub jeden rzut choroby i jedno albo dwa lub więcej ognisk uszkodzenia), konieczne jest spełnienie dodatkowych wymagań. Nowym elementem

w zaproponowanych kryteriach jest wprowadzenie definicji zmian rozsianych w przestrzeni oraz w czasie w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (opisanych wcześniej) [30].

Kryteria diagnostyczne SM według McDonalda w modyfikacji Polmana z 2010 roku zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Kryteria diagnostyczne SM wg McDonalda w modyfikacji Polmana z 2010 roku

Rzuty choroby	Liczba ognisk demielinizacyjnych	Dodatkowe wymagania
Co najmniej 2	Co najmniej 2 klinicznie udowodnione lub lub 1 klinicznie udowodniony wraz z jednym rzutem w wywiadzie	Brak
Co najmniej 2	1 klinicznie udowodniony	Zmiany w obrazie MRI rozsiane w przestrzeni lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu
1	Co najmniej 2 klinicznie udowodnione	Zmiany w obrazie MRI rozsiane w czasie lub drugi rzut choroby
1*	1 klinicznie udowodniony*	Zmiany w obrazie MRI rozsiane w przestrzeni lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu oraz zmiany w obrazie MRI rozsiane w czasie lub drugi rzut choroby
Postępujące objawy neurologiczne wskazujące na SM		<p>Progresja choroby trwająca rok (oceniona prospektywnie lub retrospektywnie) oraz 2 z 3 następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiany w obrazie MRI rozsiane w przestrzeni: co najmniej 1 ognisko mózgowe na obrazach T2-zależnych w lokalizacjach anatomicznych typowych dla stwardnienia rozsianego (przylegające do kory mózgowej, okołokomorowe, podnamiotowe); ▪ zmiany w obrazie MRI rozsiane w przestrzeni: co najmniej 2 ogniska rdzeniowe na obrazach T2-zależnych; ▪ pozytywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego (obecność oligoklonalnych immunoglobulin i/lub podwyższony wskaźnik IgG. wykryte metodą ogniskowania izoelektrycznego).

*objawy wskazujące na zespół klinicznie izolowany (ang. *clinically isolated syndrome*);

Źródło: opracowanie własne na podstawie [47, 78]

Kryteria te umożliwiają stwierdzenie:

- ⊕ stwardnienia rozsianego – w przypadku spełnienia powyższych kryteriów oraz braku lepszego wytłumaczenia zaobserwowanych objawów;
- ⊕ prawdopodobnego SM – w przypadku spełnienia części powyższych kryteriów;
- ⊕ braku SM – w przypadku pojawienia się nowej diagnozy tłumaczącej zaobserwowane objawy [47].

3.9. Rokowanie i czynniki rokownicze

Dotychczas nie udało się jednoznacznie określić czynników rokowniczych w przebiegu SM, chociaż uważa się, że cięższego przebiegu choroby można się spodziewać u: mężczyzn, w przypadkach o późniejszym początku choroby, u osób, u których wskaźnik rzutów w pierwszych 2-5 latach choroby jest wysoki, a badanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) uwidacznia nasilone zmiany demielinizacyjne. Niesprawność narasta także szybciej u chorych z pierwotnie postępującą postacią SM oraz prawdopodobnie u chorych, u których pierwsze objawy były związane z uszkodzeniem układu piramidowego, mózdzku lub pnia mózgu [34].

Czynniki determinujące rokowanie przedstawiono także schematycznie w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Czynniki rokownicze w przebiegu SM

Czynnik	Względnie dobre rokowanie	Względnie złe rokowanie
Płeć	kobiety	mężczyźni
Wiek zachorowania	wczesny (poniżej 25 lat)	późny (powyżej 40 lat)
Pierwsze objawy	czuciowe	ruchowe
Przebieg kliniczny	rzutowy	przewlekłe postępujący
Częstość rzutów przez pierwsze 2 lata choroby	mała	duża

Źródło: opracowanie własne na podstawie [29, 66]

W 10-30% przypadków choroba przebiega łagodnie. Przyjmuje się, że na łagodny przebieg wskazuje utrzymywanie się wyniku EDSS $\leq 3,0$ po 10 latach trwania choroby [66].

3.10. Leczenie

Leczenie przyczynowe SM nie jest znane. Niemożliwe jest więc wyleczenie choroby. Terapia SM obejmuje:

- ⊗ leczenie objawowe, które na celu ma złagodzenie objawów choroby;
- ⊗ leczenie rzutów choroby, które na celu ma złagodzenie ich następstw;
- ⊗ leczenie, które modyfikuje naturalny przebieg choroby [61, 66].

Główne objawy SM, które podlegają leczeniu objawowemu to: spastyczność, osłabienie mięśni, drżenie i ataksja, ból, zaburzenia psychiczne, zaburzenia oddawania moczu, zaparcie i zaburzenia funkcji seksualnych [61].

W leczeniu rzutów choroby stosowane są glikokortykosteroidy. Nie istnieje jeden przyjęty schemat terapii. Najczęściej stosowanymi są: metyloprednizolon i.v. (ang. *intravenous therapy* – dożylnie) 0,5-1 g 1x/dobę przez 3-5 dni. W przypadku rzutów o łagodniejszym nasileniu stosowany jest prednizon doustnie – p.o.(ang. *per os*), (60 mg/dobę przez 10 dni, zmniejszając dawkę o 10 mg co 3-5 dni) lub metyloprednizolon w mniejszej dawce (4 mg metyloprednizolonu to 5 mg prednizonu) [66].

Zastosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby powinno być decyzją lekarza neurologa, który specjalizuje się w leczeniu SM. W leczeniu tym stosowane są:

- ⊕ **interferon beta-1a, interferon beta-1b** oraz **octan glatirameru**;
- ⊕ **natalizumab** oraz **fingolimod**, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe lub w bardzo aktywnej postaci SM od początku trwania choroby;
- ⊕ **mitoksantron, cyklofosamid, metotreksat, azatiopryna** – leki immunosupresyjne [61, 66].

Szczegółowy opis zasad leczenia został przedstawiony na podstawie wytycznych klinicznych oraz rekomendacji dotyczących finansowania w poniższych podrozdziałach.

Opisy ograniczono do informacji z wytycznych klinicznych i rekomendacji dotyczących finansowania dotyczących I linii leczenia chorych na SM ogółem (bez względu na przebieg choroby) lub RRMS.

3.10.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RRSM

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii SM ogółem (bez względu na przebieg choroby) lub RRMS.

W przypadku, gdy dokument dotyczył różnych przebiegów SM, przedstawiono jedynie informacje dotyczące RRMS, z kolei gdy dokument dotyczył I oraz kolejnych linii leczenia przedstawiono informacje dotyczące I linii leczenia. Dodatkowo przedstawiono informacje dotyczące leczenia epizodów zaostrzeń.

Odnaleziono następujące dokumenty:

- ⊕ Wytyczne *National Health Service Commissioning Board* (NHS CB; Panel Komisyjny Brytyjskiej Narodowej Służby Zdrowia) z 2013 roku dotyczące leczenia SM [39];

- ⊗ Wytyczne *Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya* (CEM-Cat; Centrum leczenia stwardnienia rozsianego w Katalonii) z 2011 roku dotyczące leczenia CIS i RRMS [7];
- ⊗ Wytyczne *Association of British Neurologists* (ABN; Brytyjskie Towarzystwo Neurologów) z roku 2009 dotyczące leczenia modyfikującego przebieg RRMS [3];
- ⊗ Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE; Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2003 roku dotyczące leczenia RRMS [37];
- ⊗ Wytyczne *American Academy of Neurology* (AAN; Amerykańska Akademia Neurologii) z 2002 roku dotyczące leczenia RRMS [2].

Wytyczne NHS CB z 2013 r. rekomendują stosowanie interferonu beta, octanu glatirameru, oraz natalizumabu określając szczegółowe kryteria kwalifikujące do danej terapii oraz kryteria, na podstawie których zalecane jest przerwanie terapii.

Zalecane jest leczenie RRMS interferonem beta oraz octanem glatirameru w przypadku dorosłych chorych, którzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w czasie ostatnich 2 lat przed rozpoczęciem terapii oraz ze stanem sprawności wyrażającym się możliwością przejścia minimum 10 metrów w przypadku terapii interferonem beta oraz minimum 100 metrów w przypadku terapii octanem glatirameru. Stosowanie natalizumabu rekomendowane jest w leczeniu szybko rozwijającej się postaci RRMS, zarówno w I, jak i w II linii leczenia.

Wytyczne CEM-Cat z 2011 r. w leczeniu SM (CIS i RRMS) w pierwszej linii leczenia rekomendują stosowanie interferonu beta-1a i beta-1b, octanu glatirameru i fingolimodu.

Wytyczne ABN z 2009 r. zalecają stosowanie leczenia modyfikującego przebieg choroby w warunkach ambulatoryjnych pod opieką lekarza neurologa, lekarza specjalisty w leczeniu SM, u chorych powyżej 18 roku życia. W RRMS, gdzie chorzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w czasie ostatnich 2 lat przed przystąpieniem do leczenia zalecane jest stosowanie interferonu beta lub octanu glatirameru. W szczególnych przypadkach, po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka wynikających z leczenia wymienionym lekami, można zastosować interferon beta lub octan glatirameru u chorych, u których wystąpił 1 rzut choroby w czasie ostatnich 2 lat, gdzie wyniki badania MRI wskazują na aktywność choroby i u chorych z aktywną CIS od 12 miesięcy, u których wyniki badania MRI wskazują na wysokie ryzyko rozwinięcia choroby oraz u chorych poniżej 18 roku życia.

Wytyczne NICE z 2003 r. dotyczą postępowania w przypadku epizodów zaostrzeń choroby – zalecane jest stosowanie kortykosteroidów (metyloprednizolon i.v lub p.o.).

W wytycznych AAN z 2002 r. autorzy zalecają stosowanie glikokortykosteroidów u chorych z epizodami zaostrzeń choroby ponieważ po ich zastosowaniu istnieje możliwość odniesienia krótkotrwałych korzyści w szybkości poprawy funkcjonalności. Interferon beta zalecany jest u chorych na SM lub CIS z wysokim ryzykiem rozwinięcia SM, gdyż redukuje on częstość występowania rzutów choroby. Leczenie interferonem beta należy rozważyć również u chorych z wysokim ryzykiem rozwinięcia się klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego (CDSM, ang. *clinically definite* SM) lub u chorych z RRMS lub SPMS, którzy wciąż doświadczają nawrotów choroby.

Autorzy wytycznych AAN z 2002 r. zalecają stosowanie octanu glatirameru w RRMS, ponieważ redukuje on częstość występowania rzutów choroby. Octan glatirameru należy rozważyć w leczeniu wszystkich chorych z RRMS. Wskazano ponadto, iż kladrybina redukuje liczbę ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem u chorych na SM o nawracającym przebiegu. W przypadku pozostałych leków uzyskane dowody naukowe są niewystarczające do wnioskowania o ich użyteczności w przypadku leczenia RRMS.

Podsumowując, w I linii leczenia RRMS w większości wytycznych zalecane są:

- ⊕ interferon beta;
- ⊕ octan glatirameru.

W poniższej tabeli szczegółowo przedstawiono zagraniczne wytyczne kliniczne.

Tabela 6.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego (leczenie I linii lub leczenie epizodów zaostrzeń)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
NHs.c.B 2013 [37]	Leczenie interferonem beta oraz octanem glatirameru powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza neurologa z ośrodka zajmującego się leczeniem SM.	b/d
	Chory powinien być zapoznany z kryteriami przerwania leczenia oraz wyrazić zgodę na leczenie przed rozpoczęciem terapii.	b/d
	<p>Interferon beta w rzutowo-remisyjnej postaci choroby</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ co najmniej 2 klinicznie definiowane rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat; ▪ zdolność do przejścia co najmniej 10m; ▪ kobiety nie starające się dziecko i nie będące w ciąży; ▪ wiek powyżej 18 lat; ▪ brak przeciwwskazań. <p>Kryteria przerwania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak korzystnych zmian w częstości i uciążliwości występujących rzutów choroby w czasie 6 mies. fazy wstępnej terapii; ▪ źle tolerowane działania niepożądane spowodowane stosowaniem leku; ▪ ciąża, karmienie piersią i próby poczęcia; ▪ rozwinięcie lub niezdolność do chodzenia utrzymująca się powyżej 6 mies. spowodowana rozwojem SM; ▪ potwierdzona postać SPMS z widocznym wzrostem stopnia niepełnosprawności w czasie powyżej 6 miesięcy. 	b/d
	<p>Octan glatirameru w rzutowo-remisyjnej postaci choroby</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ co najmniej 2 klinicznie definiowane rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat; ▪ zdolność do samodzielnego przejścia co najmniej 100m; ▪ kobiety nie starające się dziecko i nie będące w ciąży; ▪ wiek powyżej 18 lat; ▪ brak przeciwwskazań do zastosowania leczenia. <p>Kryteria przerwania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak korzystnych zmian w częstości i uciążliwości występujących rzutów w czasie 6 mies. fazy wstępnej terapii; ▪ źle tolerowane działania niepożądane spowodowane stosowaniem leku; ▪ ciąża, karmienie piersią i próby poczęcia; ▪ rozwinięcie lub niezdolność do chodzenia utrzymująca się powyżej 6 mies. spowodowana rozwojem SM; ▪ potwierdzona postać SPMS z widocznym wzrostem stopnia niepełnosprawności w czasie powyżej 6 miesięcy. 	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>Natalizumab w szybko rozwijającej się rzutowo-remisyjnej postaci choroby:</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ co najmniej 2 ciężkie rzuty choroby w czasie ostatniego roku; ▪ co najmniej 1 ognisko ulegające wzmocnieniu gadolinowemu w badaniu MRI lub wzrost liczby ognisk w sekwencji T2 w porównaniu do poprzedniego obrazu MRI; ▪ brak wcześniejszych terapii modyfikujących przebieg choroby lub stosowanie interferonu beta oraz nie spełnienie kryteriów kwalifikujących do przerwania leczenia. <p>Kryteria przerwania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak korzystnych zmian w częstości i uciążliwości występujących rzutów w czasie 3 mies. fazy wstępnej terapii; ▪ źle tolerowane działania niepożądane spowodowane stosowaniem leku; ▪ ciąża, karmienie piersią i próby poczęcia; ▪ potwierdzona postać SPMS powodująca niezdolność do chodzenia przez minimum 6 miesięcy. 	b/d
CEM-Cat 2011 [7]	<p>Pierwsza linia leczenia – leczenie modyfikujące przebieg choroby (dla CIS i RRMS):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interferon beta-1b podskórnie: 250 µg co drugi dzień; ▪ Interferon beta-1a domięśniowo: 30 µg/tydzień; ▪ Interferon beta-1a podskórnie: 22 lub 44 µg trzy razy w tygodniu; ▪ Octan glatirameru podskórnie: 20 mg/dobę; ▪ Fingolimod doustnie: 0,5 mg/dobę w nawracających formach SM. 	b/d
ABN 2009 [3]	<p>Leczenie modyfikujące przebieg choroby powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza neurologa, najlepiej specjalistę od leczenia SM.</p> <p><u>Rekomendowane leczenie modyfikujące przebieg choroby dla chorych leczonych ambulatoryjnie (EDSS nie większym niż 6,5) będących powyżej 18 roku życia.</u></p> <p>Leczenie nie jest rekomendowane dla kobiet w ciąży:</p> <p>Rzutowo-remisyjny przebieg choroby (chorzy doświadczyli co najmniej 2 rzutów choroby w czasie ostatnich dwóch lat) – zalecany jest interferon beta lub octan glatirameru.</p> <p>Terapia wymienionymi substancjami może być rozważona (po uprzednim przedyskutowaniu stosunku korzyści do ryzyka) także u:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chorych z aktywną chorobą CIS od 12 miesięcy, u których wyniki badania MRI wskazują na wysokie prawdopodobieństwo rozwinięcia się SM; ▪ chorych z jednym rzutem choroby w ostatnich 2 latach, przy wynikach badania MRI wskazujących na ciągłą aktywność choroby; ▪ chorych poniżej 18 r.ż. z RRMS. 	b/d
NICE 2003 [37]	<p><u>W przypadku epizodów zaostrzeń</u> zalecane jest zastosowanie:</p> <p>kortykosteroidów w wysokiej dawce: metylprednizolon i.v. 500 mg – 1 g/dzień, między 3. a 5. dniem lub metylprednizolon p.o. 500 mg – 2 g, między 3. a 5. dniem.</p>	n/d A^

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Stosowanie kortykosteroidów powinno się odbywać nie częściej niż 3 razy w roku, przez okres nie dłuższy niż 3 tygodnie.	D ^Λ
	Interwencje wpływające na postęp choroby:	n/d
	Chorzy na RRMS, którzy spełniają kryteria opracowane przez Stowarzyszenie Brytyjskich Neurologów kwalifikują się do leczenia, przy czym należy wykorzystać instrument podziału ryzyka opracowany przez <i>Health Service Circular 2002/04</i>	Hs.c. ^{ΛΛ}
	Chorych na SM należy poinformować, że kwas linolowy 17-23 g/dobę może zmniejszyć postęp niepełnosprawności	A ^Λ
	Opcje terapeutyczne wymienione poniżej, rekomendowane przez NICE do stosowania tylko w szczególnych okolicznościach, tj: <ul style="list-style-type: none"> ▪ po rozważeniu ryzyka zastosowania, ▪ jako zastosowanie w badaniach klinicznych, ▪ jako zastosowanie przez ekspertów ze szczególną kontrolą działań niepożądanych). 	D ^Λ
	<u>Leki stosowane w przypadkach epizodów zaostrzeń:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ azatiopryna; ▪ mitoksantron; ▪ immunoglobuliny i.v.; ▪ plazmafereza (wymiana osocza); ▪ metylprednizolon w wysokiej dawce, co 4 miesiące, przez krótki okres (1 – 9 dni). 	A ^Λ
	Z uwagi na brak doniesień naukowych świadczących o skuteczności, wytyczne NICE nie zalecają stosowania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ cyklofosfamidu; ▪ leków przeciwwirusowych; ▪ kladrybiny; ▪ długookresowej terapii kortykosteroidami; ▪ terapii tlenem hiperbarycznym; ▪ linomidu; ▪ napromieniania całego ciała; ▪ zasadowego białka mieliny 	A ^Λ
Immunizacja zalecana jest w związku z wysokim ryzykiem progresji choroby wywołanym infekcjami grypopodobnymi.	Poziom C ^{***}	
AAN 2002 [2]	Glikokortykosteroidy: u chorych z zaostrzonymi epizodami możliwe jest odniesienie krótkotrwałych korzyści w szybkości poprawy funkcjonalności.	Poziom A [*]
	Nie wydaje się, aby krótkotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów mogło przynieść długoterminowe efekty.	Poziom B ^{**}
	Nie istnieją przekonujące dowody, że droga podawania i dawka glikokortykosteroidów mają znaczenie dla korzyści klinicznych, przynajmniej w dawkach, które zbadano.	Poziom C ^{***}
	Regularna terapia pulsacyjna glikokortykosteroidami może być użyteczna w długoterminowej terapii chorych na RRMS.	Poziom C ^{***}
	Interferon beta: u chorych na SM lub CIS z wysokim ryzykiem rozwinięcia SM redukuje częstość rzutów.	Poziom A [*]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	U chorych na SM interferon beta wpływa korzystnie na nasilenie objawów choroby ocenianych za pomocą MRI, takich jak: zmiany ogniskowe w obrazach T2-zależnych MRI, prawdopodobnie także spowalnia progresję niepełnosprawności.	Poziom B**
	Należy rozważyć leczenie interferonem beta u chorych z wysokim ryzykiem rozwinięcia się klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego (CDSM, ang. <i>clinically definite</i> SM) lub u chorych z RRMS lub SPMS, którzy wciąż doświadczają nawrotów choroby.	Poziom A*
	Istnieje możliwość, że niektórzy chorzy na SM (np. chorzy z dużą liczbą rzutów lub chorzy we wczesnym stadium SM) są lepszymi kandydatami do opisanego leczenia interferonem beta, chociaż w tym momencie nie ma wystarczających dowodów potwierdzających tę tezę.	Poziom U [#]
	Jest prawdopodobne, że krzywa zależności odpowiedzi od dawki ma wpływ na leczenie SM interferonem beta.	Poziom B**
	Droga podawania interferonu beta nie ma klinicznego znaczenia przynajmniej w odniesieniu do skuteczności działania.	Poziom B**
	Profil bezpieczeństwa różni się jednak w zależności od drogi podawania interferonu beta. Nie ma znanej klinicznej różnicy między interferonami beta, chociaż nie zostały jeszcze przebadane.	Poziom U [#]
	Terapia interferonem beta jest związana z produkcją przeciwciał neutralizujących.	Poziom A*
	Tempo produkcji przeciwciał neutralizujących prawdopodobnie jest mniejsze w terapii interferonem beta-1a niż interferonem beta-1b.	Poziom B**
	Efektywność biologiczna przeciwciał neutralizujących jest niepewna, chociaż ich obecność może być związana ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej terapii interferonem beta.	Poziom C***
	Różnica immunogenności IFN (interferonu) podawanego podskórnie i domięśniowo nie jest znana.	Poziom U [#]
	Użyteczność kliniczna pomiaru przeciwciał neutralizujących w terapii interferonem beta jest niepewna.	Poziom U [#]
	Octan glatirameru: redukuje częstość rzutów <u>u chorych na RRMS</u> .	Poziom A*
	Wykazano korzystne zmiany w obrazach MRI odzwierciedlających nasilenie choroby, tj. zmiany w obrazach T2-zależnych. Octan glatirameru prawdopodobnie trwale spowalnia progresję niepełnosprawności u chorych na RRMS.	Poziom C***
	Octan glatirameru należy wziąć pod uwagę w leczeniu wszystkich chorych z RRMS.	Poziom A*
	Azatiopryna: zmniejsza częstość występowania rzutów SM.	Poziom C***
	Nie wykazano skuteczności w redukcji progresji niesprawności.	Poziom U [#]
	Kładrybina: redukuje liczbę ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem <u>u chorych na SM o nawracającym przebiegu</u> .	Poziom A*
	Kładrybina nie modyfikuje przebiegu choroby (nie redukuje częstości rzutów i nie spowalnia progresji choroby).	Poziom C***
	Mitoksantron: prawdopodobnie zmniejsza częstość rzutów <u>u chorych na SM o nawracającym przebiegu</u> .	Poziom B**
	Potencjalna toksyczność mitoksantronu może przeważać korzyści kliniczne już na początku terapii.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	Może mieć korzystny wpływ na progresję choroby SM, chociaż korzyści kliniczne nie zostały jeszcze ustalone.	Poziom C***
	Dożylna immunoglobulina: możliwe, że zmniejsza częstość rzutów u chorych na RRMS	Poziom C***
	Obecne dowody wskazują, że immunoglobulina i.v. jest mało skuteczna w odniesieniu do spowolnienia progresji choroby.	Poziom C***
	Plazmafereza: może być pomocna w leczeniu ciężkich i ostrych epizodów demielinizacji wcześniej pełnosprawnych chorych.	Poziom C***
	Sulfasalazyna: terapia sulfasalazyną nie dostarcza korzyści terapeutycznych w leczeniu SM	Poziom B**

*Skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla danego stanu w określonej populacji. Wymaga uwzględnienia co najmniej jednego przekonującego badania Klasy I (prospektywne, randomizowane, kontrolowane, z zamaskowaną oceną wyniku, w reprezentatywnej populacji) lub co najmniej dwóch zgodnych, przekonujących badań Klasy II (prospektywne, kohortowe, z zamaskowaną oceną wyniku, w reprezentatywnej populacji lub badanie randomizowane o jakości niższej niż w Klasie I)

**Prawdopodobnie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla danego stanu w określonej populacji. Wymaga uwzględnienia co najmniej jednego przekonującego badania Klasy II lub co najmniej trzech zgodnych badań Klasy III (wszystkie inne badania kontrolowane (także badania nad naturalnym przebiegiem choroby oraz badania, w których chorzy sami dla siebie stanowią kontrolę), w reprezentatywnej populacji, gdzie ocena wyniku nie jest zależna od terapii chorego)

***Możliwie skuteczna, nieskuteczna lub szkodliwa dla danego stanu w określonej populacji. Wymaga co najmniej dwóch przekonujących i zgodnych badań Klasy III

#Niepełne lub sprzeczne dane. Biorąc pod uwagę obecny stan wiedzy terapia jest niesprawdzona.

^Bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii I (dowody z metaanalizy randomizowanych, kontrolowanych badań; dowody z co najmniej jednego randomizowanego badania)

^^Bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii IV (dowody z raportów lub opinii komisji eksperckich i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów) lub dowodów ekstrapolowanych z rekomendacji kategorii I, II (dowody z co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji; dowody z co najmniej jednego quasi eksperymentalnego badania) lub III (dowody z nieeksperymentalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i kliniczno-kontrolne)

^^^Okólniki służby zdrowia (ang. *Health Service Circular*) to formalne komunikaty wydawane przede wszystkim do kadry kierowniczej NHS, które zawierają zazwyczaj wymóg znacznego lub pilnego działania w sprawach istotnych dla polityki społecznej i zdrowia. Niektóre wydawane są wspólnie z lokalną władzą.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych [2, 3, 7, 37, 39].

3.10.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu RRSM

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w populacji docelowej, w I linii leczenia, tj. interferonów beta oraz octanu glatirameru.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na

stwardnienie rozlane o przebiegu rzutowo-remisyjnym oraz ogólnej populacji chorych na stwardnienie rozlane:

1) rekomendacje dotyczące interferonu beta-1b (Betaferon®):

- ⊕ Rekomendacja Haute Autorite de Santé (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2010 [22];
- ⊕ Rekomendacja The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, australijska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2007 [44];

2) rekomendacje dotyczące interferonu beta-1a:

- ⊕ Rekomendacja HAS z 2012 roku [20];
- ⊕ Rekomendacja HAS z 2010 roku [21];

3) rekomendacje dotyczące octanu glatirameru:

- ⊕ Rekomendacja HAS z 2011 roku [24];
- ⊕ Rekomendacja HAS z 2010 roku [23].

4) rekomendacja dotycząca interferonu beta (ogółem) oraz octanu glatirameru:

- ⊕ Rekomendacja NICE z roku 2002 [36].

Interferon beta-1b we wskazaniu leczenie chorych ze stwardnieniem rozlanym o przebiegu rzutowo-remisyjnym, uzyskał jedną pozytywną rekomendację wydaną przez organizację HAS w 2010 roku. Organizacja PBAC w roku 2007 oraz NICE w 2002 roku wydały natomiast negatywne rekomendacje odpowiednio dla interferonu beta-1b oraz interferonu beta w leczeniu chorych na SM. Powodem wydania negatywnych rekomendacji był brak wystarczających dowodów potwierdzających efektywność kliniczną i opłacalność refundacji ocenianych interwencji.

Inną zalecaną substancją jest interferon beta-1a, który uzyskał pozytywną opinię HAS w 2012 i w 2010 roku w leczeniu analizowanej grupy chorych. Z kolei NICE w 2002 roku wydał dla tego leku negatywną rekomendację z powodu braku wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną i opłacalność refundacji, a następnie HAS w 2010 i 2011 roku wydała 2 pozytywne rekomendacje.

Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku octanu glatirameru, tj. w 2002 roku NICE wydał dla niego negatywną rekomendację, po czym HAS w 2010 oraz 2011 roku pozytywnie rekomendował finansowanie tego leku.

Tabela 7.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia stwardnienia rozlanego o przebiegu rzutowo-remisyjnym

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Interferon beta-1b (Betaferon®)		
HAS 2010 [22]	Pozytywna	HAS zaleca włączenie interferonu beta-1b na listę leków refundowanych w poniższych wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> leczenie chorych z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym stanem zapalnym, jeżeli jest on na tyle poważny, aby uzasadnić leczenie podawanymi doustnie kortykosteroidami i pod warunkiem, że odmienna diagnoza została wykluczona oraz jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju CDSM; leczenie chorych ze stwardnieniem rozlanym o przebiegu rzutowo-remisyjnym, którzy doświadczyli co najmniej dwóch rzutów choroby w czasie ostatnich dwóch lat; leczenie chorych z aktywną postacią wtórnie postępującego stwardnienia rozlanego, potwierdzoną występowaniem rzutów choroby.
PBAC 2007 [44]	Negatywna	PBAC nie zarekomendował włączenia interferonu beta-1b do wykazu leków refundowanych we wskazaniu leczenia chorych na stwardnienie rozlane, zdiagnozowanych za pośrednictwem kryteriów McDonald'a. Stwierdzono brak wystarczających dowodów, które potwierdziłyby efektywność kliniczną i opłacalność refundacji interferonu beta-1b.
Interferon beta-1a		
HAS 2012 [20]	Pozytywna	Interferon beta-1a jest rekomendowany w leczeniu chorych z pojedynczym ogniskiem demielinizacyjnym występującym wraz z czynnym stanem zapalnym przy wykluczeniu odmiennej diagnozy oraz jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju CDSM, również u osób chorych na RRMS definiowanego jako co najmniej dwa rzuty choroby w czasie ostatnich dwóch lat. Preparat Rebit® dopuszczony do wpisania na listę leków refundowanych.
HAS 2010 [21]	Pozytywna	Interferon beta-1a jest rekomendowany do leczenia chorych na stwardnienie rozlane, populacja docelowa została określona w badaniach klinicznych - chorzy którzy doświadczyli co najmniej dwóch rzutów choroby w czasie ostatnich trzech lat bez widocznej progresji choroby między rzutami
Octan glatirameru		
HAS 2011 [24]	Pozytywna	Octan glatirameru jest rekomendowany do leczenia chorych, którzy doświadczyli co najmniej jednego epizodu klinicznego i u których ryzyko rozwoju choroby jest wysokie.
HAS 2010 [23]	Pozytywna	Octan glatirameru jest rekomendowany do leczenia chorych ze stwardnieniem rozlanym o przebiegu rzutowo-remisyjnym, którzy doświadczyli co najmniej dwóch ataków zaburzenia neurologicznego w czasie ostatnich dwóch lat w leczeniu ambulatoryjnym.
Interferon beta (ogółem) oraz octan glatirameru		
NICE 2002 [36]	Negatywna	Zarówno interferon beta jak i octan glatirameru nie jest rekomendowany do stosowania u chorych na stwardnienie rozlane w ramach NHS w Walii i Anglii. Brak jest zasadności dla wydania pozytywnej rekomendacji dla leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru ze względu na niewystarczające korzyści kliniczne oraz wysoki koszt leczenia.

Zródło: opracowanie własne

3.10.3. Polskie zalecenia kliniczne dotyczące leczenia RRSM

Nie odnaleziono aktualnych polskich wytycznych leczenia stwardnienia rozlanego. Odnaleziono natomiast dokument opracowany przez zespół ekspertów pod przewodnictwem prof. Jacka Losy pt. „Stwardnienie rozlane – schematy postępowania diagnostyczno-

terapeutycznego” z 2007 r. [29], który opisuje aktualne standardy postępowania w terapii SM. Dokument zawiera opis opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu RRMS oraz ogólne zalecenia dotyczące stosowania terapii w SM, jednak bez uwzględnienia linii leczenia.

W leczeniu ostrych rzutów choroby zalecane jest stosowanie:

- ⊕ kortykosteroidów i.v.: metyloprednizolonu – 500-1 000 mg/dobę przez 3-7 dni we wlewie kroplowym. Dodatkowo leczenie można uzupełnić prednizonem p.o. w dawce początkowej 60 mg/dobę przez kilka tygodni, stopniowo zmniejszając dawkę;
- ⊕ kortykosteroidów p.o. (w łagodniejszych przypadkach): prednizonu względnie metyloprednizolonu.

W leczeniu modyfikującym przebieg RRMS zalecane jest stosowanie następujących substancji aktywnych:

- ⊕ interferon beta-1b;
- ⊕ interferon beta-1a;
- ⊕ octan glatirameru.

Rekomenduje się, aby w trakcie leczenia immunomodulującego oceniać efekty kliniczne terapii takie jak: częstość występowania rzutów, progresja choroby (określana jako postęp deficytu neurologicznego) oraz wpływ leczenia na wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego.

Dodatkowo w dokumencie zawarte zostały wskazania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu objawowym, objawów charakterystycznych dla SM, tj. spastyczność, zmęczenie, ból związany z chorobą oraz dysfunkcje pęcherza moczowego. Substancje czynne stosowane w przypadku każdego z tych objawów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Leczenie objawowe oznak SM

Objaw	Zakres leczenia
Spastyczność	1) Leczenie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> • baklofen; • tizanidyna; • pochodne benzodiazepiny (tetrazepam, klonazepam, relanium). 2) Metody interwencyjne (tylko w ciężkich przypadkach): <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe podanie toksyny botulinowej; • blokada fenolowa lub alkoholowa nerwów obwodowych. 3) Fizjoterapia.

Objaw	Zakres leczenia
Dysfunkcja pęcherza moczowego	1) Nadmierna aktywność wypieracza pęcherza: leki przeciwcholinergiczne (oksybutynina). 2) Zatrzymanie moczu: <ul style="list-style-type: none"> • leki parasympatykomimetyczne (neostygmina, pilokarpina); • cewnikowanie pęcherza. 3) Nokturia: desmopresyna.
Zmęczenie	1) Amantadyna; 2) Modafinil; 3) Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.
Ból związany z SM	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Ostry: <ul style="list-style-type: none"> • karbamazepina; • benzodiazepiny; • gabapentyna. ⊕ Przewlekły: <ul style="list-style-type: none"> • amitriptylina; • karbamazepina.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [29]

3.10.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu RRSM w ramach programu lekowego

Odnaleziono 1 opinię Prezesa polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w sprawie zasadności przedłużenia okresu stosowania interferonu beta w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu leczenia z uwzględnieniem przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach przedmiotowego programu z 2013 roku [42]. Program ten dotyczy wyżej wymienionych leków stosowanych w I linii leczenia.

Pozytywna opinia prezesa AOTM odnosi się do przedłużenia okresu stosowania interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru w ramach programu lekowego powyżej 60 miesięcy na podstawie raportu AOTM-OT-434 odnoszącego się do odnalezionych dowodów naukowych, rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów [42].

Interferon beta-1b (Betaferon®, Betaseron®) stosowany w długim okresie czasu wykazuje skuteczność kliniczną oraz praktyczną. U chorych dłużej przyjmujących IFN beta-1b odnotowano późniejszy rozwój choroby do postaci wtórnie postępującej oraz wolniejszy postęp niesprawności. Nie podano również jakichkolwiek ograniczeń czasowych co do stosowania interferonu beta-1b oraz nie podano innych przyczyn przerwania leczenia lekami immunomodulującymi niż przyczyny medyczne. Według opinii ekspertów leczenie powinno

prować się tak długo jak długo stwarza ono możliwości hamowania rozwoju choroby, przy pozytywnej odpowiedzi chorego na zastosowaną terapię [42].

Odnaleziono ponadto 1 rekomendację Prezesa AOTM dotyczącą leku stosowanego w terapii stwardnienia rozsianego, tj. octanu glatirameru stosowanego w I linii leczenia z 2012 roku.

Octan glatirameru rekomendowany został do objęcia finansowaniem w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego*, który został rozszerzony poprzez usunięcie zapisu w kryteriach kwalifikacyjnych: „przeciwwskazania do stosowania interferonów beta” oraz obniżenie kryterium wiekowego do lat 12. Nie jest natomiast rekomendowany do objęcia finansowaniem w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru*, gdyż samo rozszerzenie programu wydaje się być wystarczające. Skuteczność kliniczna i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych są podobne w porównaniu z innymi lekami zarejestrowanymi w tym wskazaniu [55].

Obecnie (*Obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 lutego 2014 roku, aktualne na dzień 1 marca 2014 roku* [41]) Interferon beta-1b, interferon beta-1a oraz octan glatirameru objęte są finansowaniem w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego*.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania interferonów beta w leczeniu stwardnienia rozsianego, a także innych leków stosowanych w I linii leczenia stwardnienia rozsianego.

Szczegółowe zestawienie informacji zawartych w rekomendacji znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Rekomendacja i opinia Prezesa AOTM dotycząca leków immunomodulujących stosowanych w leczeniu SM w I linii leczenia

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacje
Interferon beta-1a , Interferon beta-1b , octan glatirameru		
AOTM, opinia Prezesa [42]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rekomendowane przedłużenie okresu stosowania interferonu beta-1a , interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru w ramach Programu lekowego powyżej 60 miesięcy; ▪ opinia na podstawie raportu AOTM-OT-434 odnoszącego się do odnalezionych dowodów naukowych, rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów.
Octan glatirameru		
AOTM, rekomendacja nr 39/2012 [55]	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • rekomendowany do objęcia finansowaniem w ramach obecnie funkcjonującego Programu lekowego <i>Leczenie stwardnienia rozsianego</i>, zamiast w ramach Programu lekowego <i>Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru</i>; • efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa oceniono podobnie do innych leków refundowanych w tym wskazaniu przy dużo niższych kosztach.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [42, 55]

3.10.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W Polsce leczenie chorych na RRMS oparte jest przede wszystkim na *Programie lekowym Leczenie stwardnienia rozsianego* obejmującym interferony beta oraz octan glatirameru. Program ten dotyczy leczenia stosowanego w I linii, natomiast w odniesieniu do leczenia II linii aktualnie funkcjonuje Program lekowy *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego*, w ramach którego chorzy są leczeni fingolimodem oraz natalizumabem.

W związku z tym, że terapia II linii nie stanowi przedmiotu niniejszego opracowania, poniższy opis ograniczono do informacji dotyczących jedynie leków stosowanych w I linii.

Do programu kwalifikowani są chorzy w wieku od 12 roku życia z rozpoznaną rzutową postacią stwardnienia rozsianego zdiagnozowaną na podstawie kryteriów McDonalda oraz obrazu rezonansu magnetycznego, przed i po kontraście. Chorzy muszą uzyskać co najmniej 15 punktów w systemie kwalifikacji, który został szczegółowo opisany w tabeli poniżej (punkt 3, Tabela 10).

Dla osób dorosłych należna dawka interferonu beta-1a wynosi 22 µg, 44 µg podskórnie lub 30 µg domięśniowo. W zależności od stopnia tolerancji podawany jest 1 lub 3 razy w tygodniu. Dawka interferonu beta-1b wynosi 250 µg podskórnie co 2 dni. Dla dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 30 kg dawka początkowa interferonu beta wynosi ¼ dawki należnej dla osoby dorosłej w momencie rozpoczęcia leczenia i zwiększana jest, aby po miesiącu osiągnąć dawkę należną, tj. ½ dawki należnej osoby dorosłej. Dla dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 30 kg dawka początkowa interferonu beta wynosi ½ dawki należnej osoby dorosłej w momencie rozpoczęcia leczenia i zwiększana jest, aby po miesiącu osiągnąć dawkę należną osoby dorosłej.

Octan glatirameru podawany jest w dawce 20 mg podskórnie, 1 raz na dobę. U dzieci i młodzieży w przedziale wiekowym 12-18 lat od początku leczenia można podawać go w dawkach zalecanych osobom dorosłym, mimo braku wytycznych omawiających podawanie leków immunomodulujących w tej grupie wiekowej.

Zasadniczo czas leczenia chorego w ramach programu został określony na 24 miesiące, przy czym istnieje możliwość przedłużenia leczenia do maksymalnie 60 miesięcy (5 lat). Należy w tym celu dokonywać co 12 miesięcy oceny skuteczności leczenia.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji chorych, sposób podawania poszczególnych substancji oraz badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10.
Program lekowy – leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1 Leczenia interferonem beta:</p> <p>1) wiek od 12 roku życia;</p> <p>2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (Polman i wsp. 2005); włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście;</p> <p>3) uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę.</p> <p>1.2 Leczenia octanem glatirameru:</p> <p>1) wiek od 12 roku życia;</p> <p>2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (Polman i wsp. 2005); włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście;</p> <p>3) uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę.</p> <p>2. Przeciwwskazania do stosowania interferonów beta lub octanu glatirameru</p> <p>2.1 Przeciwwskazania do stosowania interferonów beta:</p> <p>1) pierwotne przeciwwskazania dla stosowania interferonów beta</p>	<p>1. Dawkowanie interferonu beta</p> <p>1.1. Dawkowanie u osób dorosłych:</p> <p>Dawka należna wynosi w przypadku:</p> <p>1) interferonu beta-1b : 0,25 mg podskórnie co drugi dzień;</p> <p>2) interferonu beta-1a : 22 µg, 44 µg podskórnie lub 30 µg domięśniowo w zależności od tolerancji raz lub 3 razy w tygodniu (dawkowanie zależy od Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p> <p>1.2. Dawkowanie u dzieci i młodzieży:</p> <p>1) u dzieci i młodzieży o ciężarze ciała poniżej 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/4 dawki należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną dla dzieci i młodzieży o ciężarze ciała poniżej 30 kg (1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej) należy osiągnąć po miesiącu leczenia;</p> <p>2) u dzieci i młodzieży o ciężarze ciała powyżej 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną równą dawce dla osoby dorosłej należy osiągnąć po miesiącu leczenia.</p> <p>2. Dawkowanie octanu glatirameru</p> <p>Zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.</p> <p>2.1 Dawkowanie u dzieci i młodzieży</p> <p>Ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży od 12 do 18</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>1) badania biochemiczne w tym oceniające funkcję nerek, wątroby, TSH;</p> <p>2) badanie ogólne moczu;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) rezonans magnetyczny bez i po kontraście; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 30 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>5) wzrokowe potencjały wywołane (WPW), jeśli wymagane podczas ustalania rozpoznania;</p> <p>6) w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) badania laboratoryjne, o których mowa w ust. 1, przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 miesiące; u dzieci i młodzieży kontrola co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 3 miesiące</p> <p>2) rezonans magnetyczny po każdym 12 miesiącach leczenia bez i po kontraście.</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>(wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań):</p> <ul style="list-style-type: none"> 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; <p>2) brak skuteczności leczenia, zgodnie z ust. 5;</p> <p>3) nietolerancja interferonów beta (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka), b) wzrost poziomu transaminaz (AspAT - ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa, ALAT - ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotrasferaza alaninowa ponad 2 razy powyżej górnej granicy normy) lub kliniczne objawy niewydolności wątroby, c) wystąpienie leukopenii (poniżej 3 000/μl), trombocytopenii lub niedokrwistości, d) objawy ciężkiej depresji, próby samobójcze, padaczka, e) wystąpienie zaburzeń czynności tarczycy (bez eutyreozy), f) wieloogniskowe zmiany skórne. <p>2.2. Przeciwwskazania do stosowania octanu glatirameru.</p> <p>1) pierwotne przeciwwskazania dla stosowania octanu glatirameru (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol, 	<p>roku życia przyjmującej codziennie octan glatirameru podawany podskórnie jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Nie opublikowano wytycznych omawiających stosowanie leków immunomodulujących w odniesieniu do dzieci. Octan glatirameru można od razu podawać w dawkach, jakie zaleca się osobom dorosłym.</p>	

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) współtowarzysząca inna postać choroby; 2) brak skuteczności leczenia, zgodnie z ust. 5; 3) ciąża</p> <p>3. Punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta i octanem glatirameru:</p> <p>1) czas trwania choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 - 3 lat - 6 pkt ▪ 3 - 6 lat - 4 pkt ▪ 6 -10 lat - 2 pkt ▪ powyżej 10 lat - 1 pkt <p>2) postać choroby rzutowa bez objawów ubytkowych - 5 pkt</p> <p>3) liczba rzutów choroby w ostatnim roku: 3 i więcej - 5 pkt 1 -2 rzuty - 4 pkt brak rzutów- 1 pkt</p> <p>4) stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia) - objawy nieznacznie upośledzające układ ruchu (świadzeniobiorca samodzielnie chodzący)</p> <p>EDSS 0-2 – 6 pkt EDSS 2,5-4 – 5 pkt EDSS 4,5-5 – 2 pkt EDSS powyżej 5 – 1 pkt</p> <p>4. Kryteria wyłączenia</p> <p>4.1. Leczenie interferonem beta:</p> <p>1) nadwrażliwość na interferon beta; 2) współtowarzysząca inna postać choroby; 3) ciąża; 4) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy powyżej normy); 5) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6) depresja niepoddająca się leczeniu;</p> <p>7) padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu stwardnienia rozsianego;</p> <p>8) przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>4.2 Leczenie octanem glatirameru:</p> <p>1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;</p> <p>2) współtowarzysząca inna postać choroby;</p> <p>3) obciążenie innymi schorzeniami, które mogą zmniejszyć skuteczność leczenia;</p> <p>4) ciąża.</p> <p>5. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>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:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>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</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);</p> <p>2) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:</p> <p>a) 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5,</p> <p>b) 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0;</p> <p>3) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd + (oznaczona gadoliną), b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2; 4) przejście rzutowo - remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego we wtórnie postępujące stwardnienie rozсіяne, w skali EDSS powyżej 6 punktów.</p> <p>5.2. Kryteria przedłużenia leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru o kolejne 12 miesięcy, nie więcej jednak niż do 60 miesięcy leczenia:</p> <p>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</p> <p>2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;</p> <p>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</p>		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [41]

4. Interwencja – interferon beta-1b

Produkt leczniczy Extavia® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 20 maja 2008 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis Europharm Limited.

Produkt leczniczy Extavia® dostępny jest w postaci proszku 250 mikrogramów/ml i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [10].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) interferon beta-1b należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB08 [10].

4.1. Działanie leku

Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo natomiast, że jego zdolność do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z oddziaływaniem ze specyficznymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich [10].

Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi chorych leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Ponadto nasila hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi [10].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Interferon beta-1b wskazany jest w leczeniu:

- ⊕ chorych z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w czasie ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby,
- ⊕ chorych z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie poprzez dożylną podanie

kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u chorych występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego,

- ⊕ chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami [10].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Leczenie interferonem beta-1b należy rozpocząć pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego [10].

Dorośli i młodzież w wieku 12-17 lat

Zalecaną dawką interferonu beta-1b jest 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnym, co drugi dzień.

Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki leku.

Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnym co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml), co drugi dzień. Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml), podawaną co drugi dzień [10].

Tabela 11.
Schemat zwiększania dawki

Dzień leczenia*	Dawka	Objętość
1, 3, 5	62,5 mikrogramów	0,25 ml
7, 9, 11	125 mikrogramów	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 mikrogramów	0,75 ml
≥19	250 mikrogramów	1,0 ml

*Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [10].

Nie ustalono w pełni optymalnej dawki leku [10].

Dotychczas nie ustalono również, jak długo należy prowadzić leczenie¹⁰. Dostępne są dane z badań obserwacyjnych uzyskane w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących maksymalnie 5 lat leczenia u chorych z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego oraz obejmujących do 3 lat leczenia u chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W przypadku postaci ustępująco-nawracającej wykazano skuteczność leczenia przez okres pierwszych 2 lat. Dane dostępne dla pozostałych 3 lat są zgodne z ustaloną skutecznością leczenia produktem leczniczym Extavia® dla całego okresu [10].

Nie zaleca się leczenia chorych z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w czasie ostatnich 2 lat wystąpiły mniej niż 2 rzuty choroby lub chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, u których w czasie ostatnich 2 lat nie wystąpiło czynne stadium choroby [10].

Jeśli chory nie reaguje na leczenie, np. w czasie 6 miesięcy zwiększy się stopień niesprawności oceniany w skali EDSS lub, mimo stosowania interferonu beta-1b, chory będzie wymagał co najmniej 3 cykli leczenia hormonem adrenokortykotropowym (ACTH, ang. *adrenocorticotropic hormone*) lub kortykosteroidami w czasie 1 roku, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Extavia® [10].

5. Wybór komparatorów (technologii opcjonalnych) do analizy klinicznej

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Stosowane obecnie leczenie I linii zidentyfikowano na podstawie *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego*, ponadto poddano analizie zagraniczne i polskie rekomendacje finansowe i wytyczne kliniczne.

¹⁰ dane przedstawiane na podstawie ChPL nie zawierają aktualnie dostępnych już danych dotyczących dłuższych okresów obserwacji;

Nie odnaleziono żadnych aktualnych wytycznych leczenia SM w Polsce, natomiast aktualną praktykę kliniczną leczenia RRMS definiuje przede wszystkim *Program lekowy leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*, w ramach którego dostępne są: interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru [41].

W ramach tego programu finansowane jest leczenie I linii chorych powyżej 12. roku życia z RRMS zdiagnozowanego na podstawie kryteriów McDonald'a i badania MRI, przed i po kontraście oraz uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji, który obejmuje czas trwania choroby, postać choroby, liczbę rzutów w ostatnim roku oraz stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym.

W publikacji pt. „*Stwardnienie rozsiane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego*” opracowanej przez zespół ekspertów pod przewodnictwem profesora Jacka Losy, kierownika Zakładu Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, zaleca się stosowanie IFN beta-1a, IFN beta-1b oraz octanu glatirameru w leczeniu modyfikującym przebieg RRMS.

Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia RRMS zalecają (bez wyszczególnienia linii leczenia) stosowanie IFN beta-1a i IFN beta-1b, fingolimodu, natalizumabu oraz octanu glatirameru.

Odnalezione zostały zarówno pozytywne, jak i negatywne rekomendacje zagraniczne odnoszące się do finansowania IFN beta-1a, IFN beta-1b oraz octanu glatirameru w leczeniu chorych na SM.

Odnaleziono tylko 1 rekomendację dotyczącą leczenia SM wydaną przez Prezesa AOTM, która pozytywnie opiniowała finansowanie octanu glatirameru oraz 1 opinię wydaną przez Prezesa AOTM rekomendującą przedłużenie okresu finansowania IFN beta-1b, IFN beta-1a oraz octanu glatirameru powyżej 60 miesięcy (5 lat).

Mając na uwadze powyższe informacje, w Polsce aktualnie w praktyce klinicznej leczenia RRMS w I linii stosuje się głównie 3 podstawowe leki:

- ⊕ interferon beta-1b;
- ⊕ interferon beta-1a;
- ⊕ octan glatirameru.

Powyższe leki są finansowane w ramach Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego przez maksymalnie 60 miesięcy (5 lat). Po upływie tego czasu przerywa udział w Programie nawet jeżeli stosowany lek jest w dalszym ciągu skuteczny. Tym samym przerywane jest stosowanie terapii modyfikującej przebieg choroby.

Celem niniejszego raportu jest ocena długookresowej skuteczności interferonu beta-1b dla okresu obserwacji powyżej 5 lat, w celu umożliwienia kontynuacji terapii chorym uczestniczącym w Programie lekowym.

W związku z powyższym, jako komparator dla preparatu Extavia®, należy uznać **brak leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby** po wcześniejszej długotrwałej skutecznej terapii.

Jako komparatory wykluczone został zarówno interferon beta-1a, jak i octan glatirameru, ponieważ podobnie jak interferon beta-1b stosowane są one w ramach Programu lekowego leczenia RRMS w I linii leczenia i finansowane są przez maksymalnie 60 miesięcy.

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania interferonu beta-1b

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że interferon beta-1b wydawany są bezpłatnie w ramach *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego*, regulowanego *Obwieszczeniem 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.* [41]. Lek ten finansowany jest w leczeniu chorych z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego po spełnieniu przez nich kryteriów określonych w *Programie lekowym*.

W poniższej tabeli przedstawiono produkty lecznicze zawierające Interferon beta-1b, które dostępne są w ramach wyżej wspomnianego *Programu lekowego* wraz informacją o grupie limitowej, urzędową ceną zbytu, ceną hurtową brutto, wysokością limitu finansowania i poziomem odpłatności.

Tabela 12.
Ceny refundowanych preparatów interferonu beta-1b

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
IFN beta-1b	Betaferon®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zestawów	1024.5, Interferonum beta-1b	3 057,48	3 210,35	3 210,35	bezpłatne
	Extavia®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 fiolek (+15 ampułkostrzykawek rozpuszczalnika ampułka 1,2 ml)		2 862,00	3 005,10	3 005,10	

Źródło: opracowanie własne na podstawie [41]

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestr badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa interferonu beta-1b przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLWMIpB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (AB, DL). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego

analityka (ANK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 7.3.2 i 7.4.2.

7.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (SM) oraz interwencji badanej (interferon beta-1b). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już podzielone na kategorie pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości. Z powodu dużej liczby wyszukanych publikacji dodatkowo zastosowano ograniczenie dotyczące populacji (stwardnienie rozsiane).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 15.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 15.4.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹¹ z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem*

¹¹ przeglądy spełniające kryteria Cook'a [16]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania,

MZ w sprawie minimalnych wymagań [57]). które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dzieci od 12 roku życia oraz dorośli chorzy na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego;
- ⊕ **interwencja:** interferon beta-1b w dawce 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), podawany podskórnie co drugi dzień, dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów);
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), które obejmowały swym zakresem badania pierwotne o okresie obserwacji dłuższym niż 5 lat¹², publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 101 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 81 publikacji.

predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

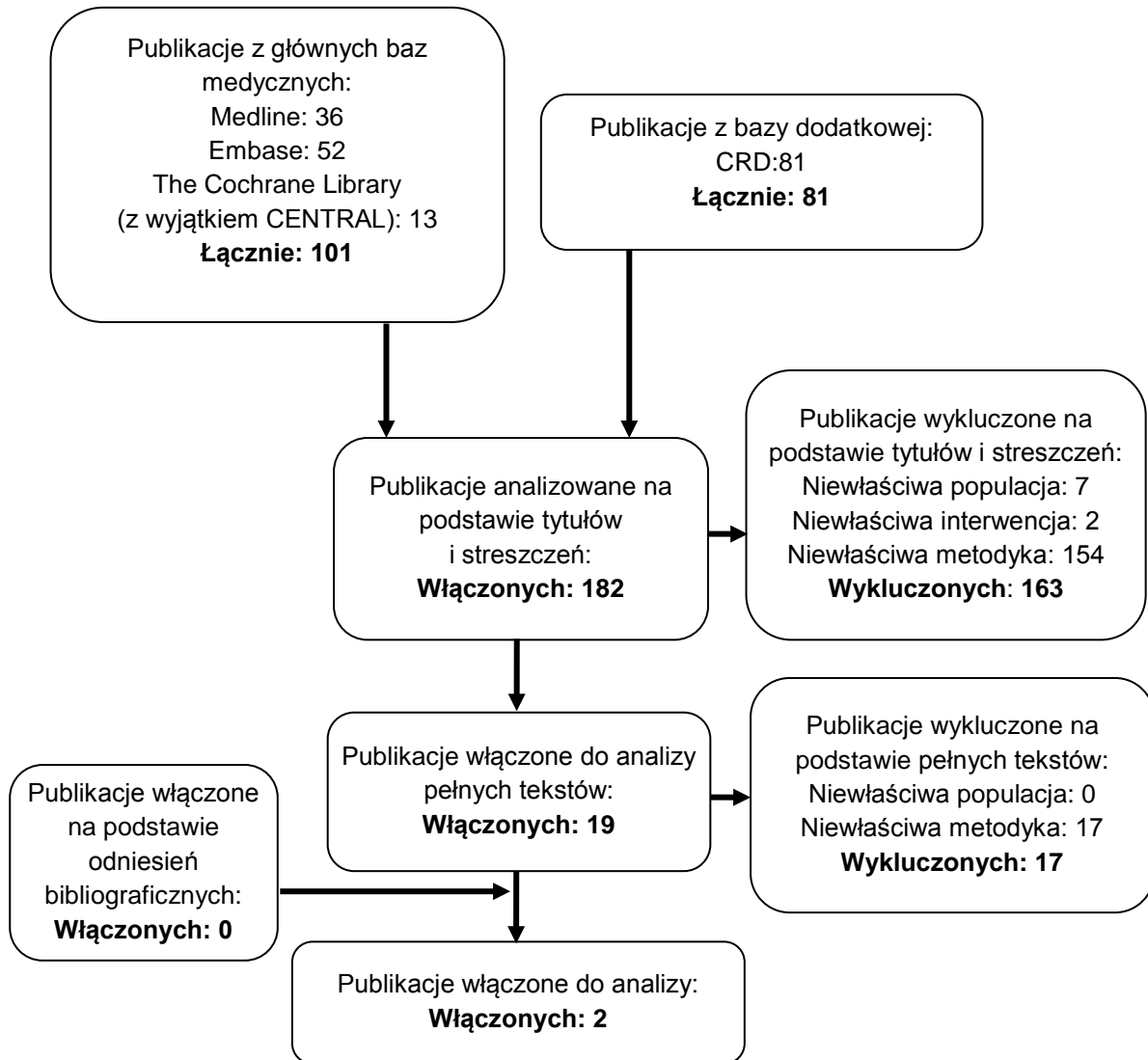
¹² włączano przeglądy systematyczne, do których włączono co najmniej jedno badanie z okresem obserwacji dłuższym niż 5 lat;

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (*Lugaresi 2013* [90] oraz *Freedman 2009* [85]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż oba analizowane przeglądy objęły zakresem czasowym wyszukiwania badania opublikowane nie później niż w 2013 roku. Ponadto, w przeglądach brano pod uwagę między innymi badania z okresem obserwacji krótszym niż 5 lat oraz porównujących IFN beta-1b względem komparatora innego niż brak leczenia. Ocena IFN beta-1b w analizowanej populacji chorych nie stanowiła celu odnalezionych przeglądów systematycznych. Wnioskowanie przedstawione przez ich autorów zostało przedstawione dla różnych okresów obserwacji oraz porównań z różnymi komparatorami.

Ponadto pomimo spełniania kryteriów systematyczności Cook przeglądy te odbiegają metodycznie od Wytocznych AOTM oraz *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, co powoduje, że ich aktualizacja z formalnego punktu widzenia nie jest możliwa.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.6.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [51]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 7.4.2).

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (RRMS) oraz interwencji badanej (interferon beta-1b). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już podzielone na kategorie pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań z grupą kontrolną, jak również badań jednoramiennych. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings (MeSH)* i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlowej interwencji badanej. Z powodu dużej liczby trafień wyszukiwania na stronach EMA oraz FDA dodatkowo zastosowano ograniczenie dotyczące populacji (stwardnienie rozsiane).

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla interferonu beta-1b w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku oraz do populacji (stwardnienie rozsiane).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 15.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 15.4.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dzieci od 12 roku życia oraz dorośli chorzy na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego;
- ⊕ **interwencja:** interferon beta-1b w dawce 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), podawany podskórnie co drugi dzień, dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów);
- ⊕ **komparator:**
 - ⊕ brak leczenia brak leczenia modyfikującego przebieg choroby po uprzedniej długotrwałej skutecznej terapii;
 - ⊕ brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.
- ⊕ **punkty końcowe:** zgony, jakość życia, roczna częstość rzutów, zmiany w obrazie MRI, progresja choroby, ocena niepełnosprawności, ocena aktywności choroby, zdarzenia/działania niepożądane;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne o okresie obserwacji dłuższym niż 5 lat: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności

rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne¹³, w których uczestniczyło co najmniej 10 osób (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹⁴), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim¹⁵.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparator:** niezgodne z założonymi, inny niż wyżej wymieniony;
- ⊕ **punkty końcowe:** inne niż wskazane w kryteriach włączenia (m.in. dotyczące przeciwciał neutralizujących, oceny farmakokinetyki i farmakodynamiki);
- ⊕ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione, np.: opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊕ **populacja:** chorzy na stwardnienie rozsiane;
- ⊕ **interwencja:** interferon beta;
- ⊕ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej;

Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego;

¹³ włączano również pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną;

¹⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora;

¹⁵ włączano jedynie publikacje pełnotekstowe, a dane nieopublikowane oraz dodatkowe dane uwzględniano jedynie dla tych badań, które zostały włączone do analizy;

- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- ⊕ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 191 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 34 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 293 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 0 publikacji.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących długookresową skuteczność IFN beta-1b względem chorych, którzy zaprzestali stosowania terapii po długotrwałym skutecznym leczeniu.

Odnaleziono jednak dane odnośnie długookresowej skuteczności IFN, jak również badanie *Siger 2011* [95]¹⁶; będące badaniem jednoramiennym obejmującym chorych leczonych w Polsce w ramach Programu lekowego, w którym oceniano jak zmieniają się parametry kliniczne, u chorych którzy przegrali leczenie po długotrwałej skutecznej terapii. Badanie to nie spełnia w 100% kryteriów włączenia ponieważ okres leczenia był krótszy niż 5 lat, jednak sumaryczny okres leczenia i obserwacji po przerwaniu leczenia wynosił ponad 5 lat, a ponadto badanie to jest kluczowe ze względu na fakt, iż odnosi się do polskiej populacji.

Zidentyfikowano również 11 publikacji, które dotyczyły 6 długookresowych badań obserwacyjnych (powyżej 5 lat): *Bencsik 2006* [79], *Fernandez 2012* [83], *Hernandez 2013* [88], *LTF* (publikacje *Ebers 2009* [80], *Ebers 2010* [81], *Goodin 2012a* [87], *Goodin 2012b*

¹⁶ chorzy byli długotrwanie skutecznie leczeni, następnie przegrali terapię przegrali terapię a następnie dokonano u nich oceny parametrów klinicznych w czasie do 3 lat od przerwania terapii.

[86], Reder 2010 [93]), Patti 2006 [91], Rice 1999 [94] oraz jednego badania randomizowanego Knobler 1993 [89], z których wykorzystano jedynie wyniki dotyczące oceny skuteczności (z części badań również dotyczące bezpieczeństwa) dla IFN beta-1b.

Dodatkowo uwzględniono badanie Trojano 2007 [96], w którym porównywano interferon beta względem braku terapii, przy czym na podstawie przedstawionego w nim opisu nie można jednoznacznie określić czy chorzy byli wcześniej długotrwale skutecznie leczeni. W badaniu tym wskazano, że mediana liczby rzutów w czasie roku przed włączeniem chorych wynosiła zero w związku z czym należy uznać, że stan chorych był dobry i zdecydowano o włączeniu badania do analizy.

Łącznie do analizy klinicznej włączono 13 publikacji dotyczących badań klinicznych.

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

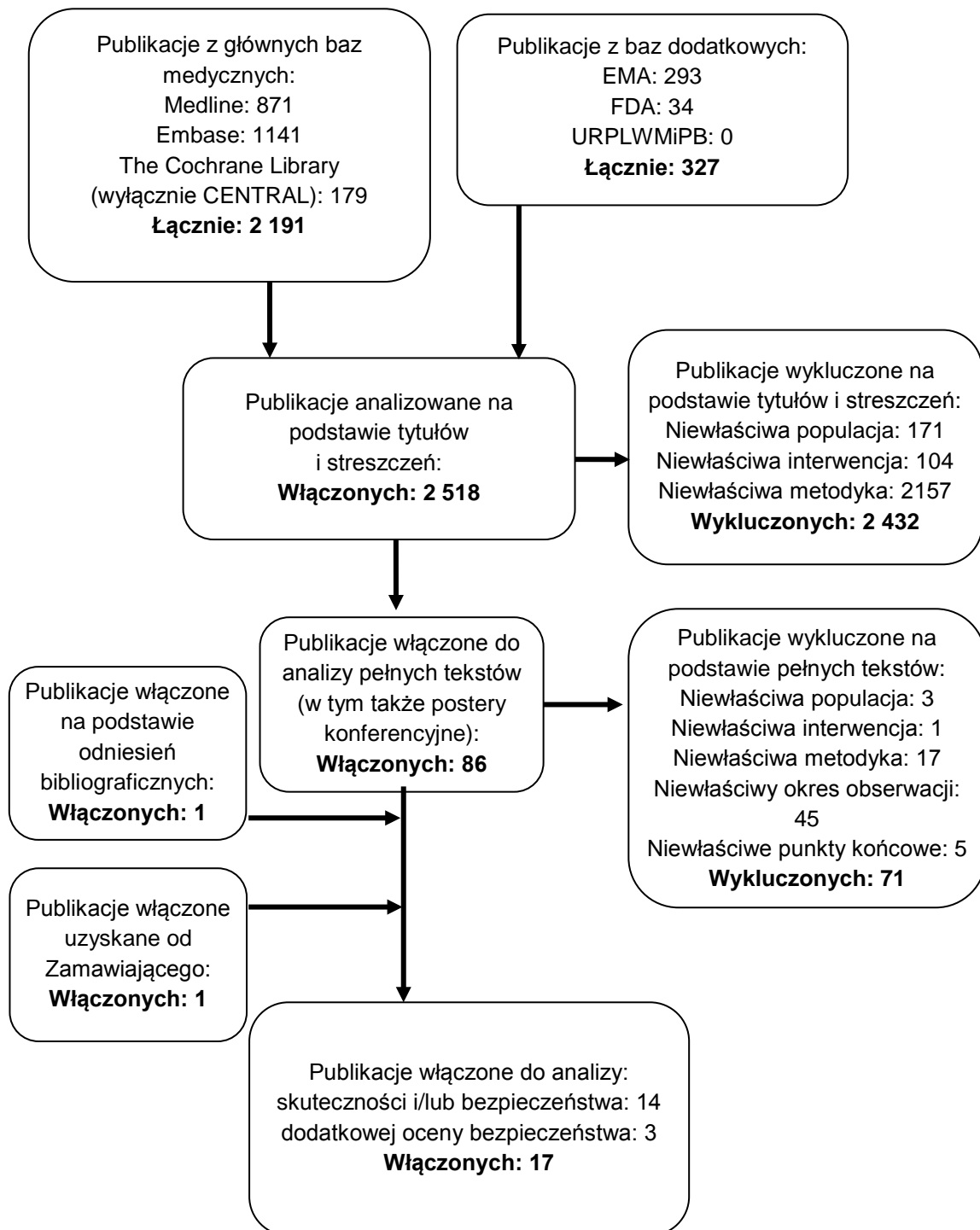
W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 3 publikacje (*Charakterystykę Produktu Leczniczego Extavia®* [10], dokument FDA z 2012 roku [84] oraz rekomendację PRAC z 2014 roku [82]) zawierające dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 2 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane) i jedno badanie zakończone na etapie rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 15.1.

Dodatkowo włączono dane od Zamawiającego, tj. okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa produktu *Extavia®* (PSUR, ang. *periodic safety update report* [92]), który został przedstawiony w rozdziale dotyczącym uzupełniającej analizy bezpieczeństwa IFN beta-1b. Dane te zostaną dołączone do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.6.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [51]

7.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne zostaną ocenione pod kątem spełniania kryteriów Cook [16]. W załączniku 15.7 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 68).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [26]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [75] a badania jednoramienne zarówno w skali NOS jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [52]. W załączniku 15.7 przedstawiono wzory skali (Tabela 69, Tabela 70, Tabela 71).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [19] (Tabela 72).

7.6. Analiza statystyczna

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b nie wykonywano kumulacji wyników oraz obliczeń dla porównań grupy badanej względem grupy kontrolnej, w związku z czym analiza statystyczna została znacznie ograniczona.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania interferonu beta-1b porównano wykorzystując program Microsoft Excel 2007.

W przypadku, kiedy w badaniu przedstawione zostały średnie wartości początkowe oraz średnie wartości końcowe wraz z miarami rozrzutu oraz przedstawiono p-wartość dla zmiany wyniku, obliczano średnią zmianę wyniku względem wartości początkowej. Z kolei w sytuacji, kiedy autorzy badań nie przedstawili miar rozrzutu i/lub p-wartości, obliczenia ograniczono do obliczenia wielkości zmiany wyniku względem wartości początkowej. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)¹⁷ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd

¹⁷ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

7.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 2 przeglądy systematyczne (*Freedman 2009* oraz *Lugaresi 2013*), które poddano szczegółowej analizie. Jeden z nich obejmuje swym wyszukiwaniem okres do stycznia 2013 roku, natomiast drugi maksymalnie do roku 2007.

Poniżej przedstawiono wnioski autorów przeglądów. Należy zwrócić uwagę na fakt, że ocena IFN beta-1b w okresie obserwacji wynoszącym powyżej 5 lat w żadnym z odnalezionych przeglądów nie stanowiła celu opracowania. W związku z tym wnioski autorów tych publikacji ograniczono jedynie do dotyczących interferonu beta-1b w analizowanej dawce, czyli 250 µg oraz poddanym analizie okresie obserwacji.

W przeglądach systematycznych, do których włączano badania dotyczące chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego wykazano, że IFN beta-1b charakteryzuje się długoterminową skutecznością kliniczną. Natomiast w ramach oceny bezpieczeństwa nie przedstawiono żadnych długookresowych danych tj. dotyczących okresu leczenia dłuższego niż 5 lat.

Wyniki z przeglądów systematycznych przedstawione przez ich autorów wraz ze wskazaniem przeszukanych baz oraz informacją o okresie objętym wyszukiwaniem badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
<i>Freedman 2009</i> [85]	Medline, Embase, Biosis, okres od 1985 do 2007 roku	Do analizy włączono 1 badanie obserwacyjne dla IFN beta-1b w ramach porównania z IFN beta-1a* z okresem leczenia powyżej 5 lat (publikacja <i>Patti 2006</i>)	SKUTECZNOŚĆ: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ na podstawie obserwacyjnego badania postmarketingowego w ramach oceny długoterminowej skuteczności klinicznej stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie częstości nawrotów u chorych na RRMS względem wartości początkowych; ⊕ uśredniony wynik EDSS po 6 latach leczenia wynosił 3,34±1,47 (zmiana 0,97±1,47);
<i>Lugaresi 2013</i> [90]	Medline – okres do stycznia 2013 oraz listy referencji włączonych badań oraz doniesień konferencyjnych z ostatnich 5 lat (przed powstaniem przeglądu)	Do analizy włączono 1 badanie obserwacyjne dla IFN beta-1b z okresem leczenia powyżej 5 lat oraz okresem obserwacji wynoszącym 21 lat (publikacja <i>Goodin 2012a</i>)	SKUTECZNOŚĆ: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 21-letnia obserwacja chorych na RRMS, którzy wzięli udział w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym z IFNbeta-1b wykazała, że wczesne leczenie jest związane z lepszym przeżyciem oraz niższą częstością zgonów z jakiegokolwiek przyczyny u osób chorujących na rzutowo-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, w porównaniu z placebo;

*zgodnie z kryteriami przyjętymi w analizie IFN beta-1b porównywano jedynie z brakiem terapii, dlatego w ramach badania *Patti 2006*, które dotyczyło porównania IFN beta-1b z IFN beta-1a w niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki ramienia dotyczącego IFN beta-1b ;

Źródło: opracowanie własne

7.8. Włączone badania pierwotne

7.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono łącznie 9 badań klinicznych dotyczących długookresowej oceny skuteczności (oraz w przypadku części badań również bezpieczeństwa), z których:

- ⊕ 8 to badania obserwacyjne, spośród których:
 - ⊕ w 7 przedstawiono ocenę IFN beta-1b w populacji docelowej: *Bencisk 2006*, *Fernandez 2012*, *Hernandez 2013*, *LTF* (publikacje *Ebers 2009*, *Ebers 2010*, *Goodin 2012a*, *Goodin 2012b*, *Reder 2010*), *Patti 2006*, *Rice 1999* oraz badanie *Siger 2011* (dotyczące skutków klinicznych zaprzestania stosowania skutecznej terapii);
 - ⊕ w 1 przedstawiono porównanie IFN beta względem braku leczenia: badanie *Trojano 2007* (zaprezentowane dodatkowo);
- ⊕ 1 to badanie randomizowane (*Knobler 1993*), na podstawie którego przedstawiono ocenę IFN beta-1b w populacji docelowej.

Badanie *LTF* jest długookresową kontynuacją badania randomizowanego. Chorzy kontynuowali terapię po zakończeniu głównej fazy badania jednak nie byli szczegółowo monitorowani poza badaniem. Po okresie odpowiednio 16 i 21 lat badacze kontaktowali się ponownie z uczestnikami badania w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii, przy czym należy podkreślić, że w tym czasie większość chorych stosowała IFN beta-1b w odpowiedniej dawce, jednak możliwe było stosowanie przez chorych również innych leków.

Analizę skuteczności przeprowadzono na podstawie danych zawartych w badaniach *Bencisk 2006*, *Patti 2006*, *LTF* (publikacje *Ebers 2009*, *Ebers 2010*, *Goodin 2012a*, *Goodin 2012b*, *Reder 2010*) oraz *Knobler 1993*. W badaniu *Rice 1999* oraz w badaniu *Hernandez 2013* analizie poddano wskaźniki jakości życia, natomiast profil bezpieczeństwa IFN beta-1b oceniono na podstawie badań *Fernandez 2012*, *Patti 2006* oraz *LTF* (publikacja *Reder 2010*).

Spośród włączonych badań 5 z nich zostało zaklasyfikowanych do kategorii IVC (badania *Bencisk 2006*, *Fernandez 2012*, *Hernandez 2013*, *Siger 2011*, *LTF*) oraz po jednym badaniu zaklasyfikowano do kategorii IIA (badanie *Knobler 1993*), IIIB (badanie *Trojano 2007*), IIIC (badanie *Rice 1999*) i IIIE (badanie *Patti 2006*) wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. W przypadku badania (badanie *Knobler 1993*) wiarygodność

publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów. Jakość danych w pozostałych publikacjach oceniono za pomocą 8 punktowej skali NICE. Najwyższą możliwą do uzyskania ocenę otrzymały 3 badania (badania *Fernandez 2012*, *Hernandez 2013*, *Patti 2006*). Pozostałe badania oceniono kolejno na 7 (badania *Rice 1999*, *LTF*), 6 (badanie *Trojano 2007*), 5 (badanie *Bencisk 2006*) oraz 4 punkty (badanie *Siger 2011*) w skali NICE.

Ocenę jakości danych badań ocenianych za pomocą skali NICE przeprowadzono również za pomocą kwestionariusza NOS. Dobór próby oceniono na 3 gwiazdki jedynie w badaniu *Patti 2006*, natomiast na 2 gwiazdki oceniono 5 badań (badania *Bencisk 2006*, *Fernandez 2012*, *Hernandez 2013*, *Siger 2011* oraz *Trojano 2007*), a 1 gwiazdkę pod względem doboru próby dostały badania *LTF* oraz *Rice 1999*. Ocena kryterium porównywalności dotyczyła jedynie badania *Trojano 2007*, które oceniono pod tym względem na 1 gwiazdkę. Pod względem punktów końcowych 6 badań (badania *Bencisk 2006*, *Fernandez 2012*, *Hernandez 2013*, *LTF*, *Patti 2006* oraz *Rice 1999*) oceniono na 3 gwiazdki, natomiast 2 badania (*Siger 2011* oraz *Trojano 2007*) na 2 gwiazdki.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *Knobler 1993* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (ang. *superiority*).

Do analizy włączano badania, w których rzeczywisty lub średni okres obserwacji wynosił powyżej 5 lat. W większości badań okres leczenia również był dłuższy niż 5 lat. Jedynie w badaniu *Siger 2011* średnia długość okresu leczenia wynosiła maksymalnie 34 miesiące a następnie okres obserwacji wynosił 36 miesięcy (łącznie 5,8 lat), co stanowi ograniczenie, jednak ze względu na fakt, że badanie to odzwierciedla polską praktykę kliniczną leczenia stwardnienia rozsianego i umożliwia wiarygodne wnioskowanie o wynikach terapii w populacji docelowej zdecydowano o jego włączeniu do analizy.

We wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem stwardnieniem rozsianym. W większości badań byli to wyłącznie chorzy z rozpoznaną postacią rzutowo - remisyjną stwardnienia rozsianego (RRMS) natomiast w 3 badaniach włączono również chorych z postacią SPMS (*Fernandez 2012*, *Hernandez 2013*, *Rice 1999*), w badaniu *Bencisk 2006* z postacią RPMS, a w badaniu *Fernandez 2012* włączono dodatkowo chorych u których zaobserwowano zespół klinicznie izolowany (CIS)¹⁸. W trzech badaniach ograniczono

¹⁸ stanowili oni niewielki odsetek uczestników, dlatego zdecydowano o ich uwzględnieniu w analizie

populację jedynie do chorych z wynikiem w skali EDSS w zakresie 0-5,5 punktów (*Bencsik 2006, Knobler 1993, LTF*).

Najwięcej chorych włączono do analizy w badaniu *Trojano 2007* (1 504 osoby), a najmniej w badaniu *Bencsik 2006* (28 osób) oraz w badaniu *Knobler 1993* (31 osób).

W badaniach *Fernandez 2012, Patti 2006, LTF* oraz *Rice 1999* jako interwencję stosowano wyłącznie IFN beta-1b w dawce 250 µg podawany podskórnice co drugi dzień. W badaniu *Bencsik 2006* oraz *Knobler 1993* podawano grupie badanej IFN beta-1b w różnych dawkach. W badaniu *Bencsik 2006* lek był stosowany zgodnie z zaleceniami AAN, w związku z czym założono, że jest to dawka zgodna z założoną w analizie. Z kolei w badaniach *Knobler 1993* jedynie przez pierwsze 24 tygodnie lek stosowany był w innych niż założona w analizie dawkach, po tym okresie INF beta-1b stosowano w w dawce 250 µg. W badaniach *Siger 2011* oraz *Trojano 2007* w ramach interwencji stosowane były interferony beta, wśród których także IFN beta-1b.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (15.5).

Tabela 14.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Badania długookresowe (powyżej 5 lat) dla IFN beta-1b							
<i>Bencisk 2006</i> [79]	Retrospektywne, jednoramiennie, klasyfikacja AOTM: IVC	Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 5/8	Okres obserwacji: 6 lat	<ul style="list-style-type: none"> ✦ 18-50 r.ż.; ✦ postać kliniczna RRMS (100%)[^] ; ✦ postać SM definiowana klinicznie i laboratoryjnie lub klinicznie według kryteriów Posera; ✦ co najmniej 2 rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat lub co najmniej 1 rzut choroby połączony z objawami mózdkowymi; ✦ wyniki w skali EDSS w zakresie 0-5,5. 	Grupa badana: N=28	IFN beta-1b zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Akademii Neurologicznej	n/d
<i>Fernandez 2012</i> [83]	Retrospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną# przekrojowe, wielośrodkowe, klasyfikacja AOTM: IVC	Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 8/8	Średnia (SD) długość okresu leczenia: 5,3 (4,5) lat	<ul style="list-style-type: none"> ✦ rozpoznanie RRMS (78,3%), SPMS (18,3%) lub CIS (3,3%), ; ✦ stosowanie IFN beta-1b w zalecanych dawkach przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania; ✦ pobieranie leków ze szpitalnej apteki; ✦ zgłaszanie się na wizyty kontrolne w trakcie trwania badania. 	Grupa badana: N=120	IFN beta-1b 250 µg s.c. co drugi dzień	n/d
<i>Hernandez 2013</i> [88]	Przekrojowe, epidemiologiczne, jednoramiennie, wielośrodkowe, klasyfikacja AOTM: IVC	Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 8/8	Średnia (SD) długość okresu leczenia: 5,5 (3,8) lat	<ul style="list-style-type: none"> ✦ rozpoznanie RRMS (83,9%) lub SPMS (16,1%); ✦ stosowanie IFN beta-1b przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania; ✦ zdolność do wypełnienia kwestionariusza PRIMUS. 	Grupa badana: N=261	Grupa badana Leki modyfikujące przebieg choroby (87,9% IFN beta-1b)	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<p><i>LTF^{AAA}</i> (publikacje Ebers 2009, Ebers 2010, Goodin 2012a, Goodin 2012b, Reder 2010) [80, 81, 86, 87, 93]</p>	<p>Retrospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną####, wielośrodkowe, międzynarodowe, klasyfikacja AOTM: IVC</p>	<p>Skala NOS: Dobór próby: * Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8</p>	<p>Mediana całkowitego okresu obserwacji: 21,1 lat^{^^}</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊛ 18-50 lat; ⊛ rozpoznanie RRMS (100%); ⊛ wynik w skali EDSS poniżej 5,5 punktów; ⊛ co najmniej dwa rzuty choroby w czasie 2 lat przed udziałem w badaniu; ⊛ stabilny stan kliniczny co najmniej na 30 dni przed udziałem w badaniu; ⊛ brak stosowania ACTH lub prednizonu co najmniej na 30 dni przed udziałem w badaniu; 	<p>N=96</p>	<p>IFN beta-1b 250 µg s.c. co drugi dzień</p>	<p>n/d</p>
<p><i>Knobler 1993</i> [89]</p>	<p>Pilotażowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, maskowane, wielośrodkowe, kontynuowane jako badanie otwarte (uwzględniono dane jedynie z fazy otwartej badania), klasyfikacja AOTM: IIA, <i>superiority</i></p>	<p>Jadad: 3/5</p>	<p>Okres obserwacji: co najmniej 6 lat</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊛ postać RRMS (100%); ⊛ co najmniej 2 potwierdzone rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat przed rozpoczęciem badania; ⊛ stan remisji w momencie rozpoczęcia badania; ⊛ wyniki w skali EDSS w przedziale 0-5,5 punktów. 	<p>N=24</p>	<p>Pierwsze 24 tyg.: IFN beta-1b s.c. co drugi dzień w dawkach 0,8 MIU, 4 MIU, 8 MIU lub 16 MIU. Następnie, do zakończenia 3-letniej fazy z zaślepieniem wszyscy chorzy z grupy badanej przyjmowali IFN beta-1b w dawce 8 MIU, po upływie 3 lat chorzy mogli dalej otrzymywać lek w dawce 8 MIU w fazie otwartej badania</p>	<p>n/d</p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Patti 2006</i> [91]	Prospektywne, obserwacyjne, z grupą kontrolną##, otwarte, zaprojektowane jako retrospektywne (pierwsze 3 lata) oraz prospektywne (kolejne 3 lata), , klasyfikacja AOTM: III E	Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność:* Punkt końcowy: *** Skala NICE: 8/8	6 lat	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ rozpoznanie RRMS (100%) według kryteriów Posera; ⊕ stan zdrowia stabilny klinicznie przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia; ⊕ nie stosowanie leków immunosupresyjnych w wywiadzie. 	Grupa badana: N=64	IFN beta-1b 250 µg s.c. co drugi dzień	n/d
<i>Rice 1999##, ^^^</i> [94]	Prospektywne obserwacyjne, z historyczną grupą kontrolną###, wielośrodkowe klasyfikacja AOTM: III C	Skala NOS: Dobór próby: * Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8	Średni czas trwania leczenia (SD) wynosił 5,5 (2,1) lat dla chorych z wynikiem EDSS<3,0 oraz 5,5 (2,0) lat dla chorych z wynikiem EDSS w zakresie 3,0-6,0.	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ 18-50 lat; ⊕ postać kliniczna RRMS (90,3%) łącznie z przypadkami progresji choroby do postaci SPMS (9,7%); ⊕ wynik w skali EDSS poniżej 6 punktów; ⊕ co najmniej dwa rzuty choroby w ciągu 2 lat przed udziałem w badaniu; ⊕ przyjęcie co najmniej raz IFN beta-1b w dawce 250µg podczas badania pierwotnego lub jego kontynuacji. 	Grupa badana N=62	IFN beta-1b 250 µg s.c. co drugi dzień	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Badanie dotyczące skutków klinicznych zaprzestania stosowania skutecznej terapii							
<i>Siger 2011</i> [95]	Prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, jednośrodkowe, klasyfikacja AOTM: IVC	Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 4/8	średnia długość okresu leczenia 34 mies. (maks 36 mies.) + średnia długość okresu obserwacji 25 mies (maks 36 mies.)	<ul style="list-style-type: none"> ▣ zdiagnozowana postać RRMS (100%); ▣ dobra odpowiedź kliniczna na terapię IFN beta. 	Grupa badana: N=43	IFN beta (25,6% IFN beta-1b 250 µg s.c. co drugi dzień) stosowany po przerwaniu terapii	n/d
Badania długookresowe (powyżej 5 lat) dla IFN beta w porównaniu z brakiem leczenia							
<i>Trojano 2007</i> [96]	Prospektywne, obserwacyjne z grupą kontrolną (brak leczenia), dwuśrodkowe, klasyfikacja AOTM: IIIB	Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność:* Punkt końcowy: ** Skala NICE: 6/8	7 lat (mediana: 5,7 lat)	▣ rozpoznanie SM według kryteriów Posera i kryteriów McDonald'a (RRMS 100%)	Grupa badana: N=1 103 Grupa kontrolna: N=401	IFN beta (IFN beta-1b 250 µg s.c. co drugi dzień - 16,3%)	Brak leczenia

#w badaniu grupa badana podzielona została na chorych stosujących się do zaleceń terapii (ang. *adherent*) – 82 (68,3%) osoby oraz na chorych nieprzestrzegających terapii (ang. *non-adherent*) – 38 (31,7%) osób, w analizie uwzględniono jedynie wyniki dla grupy stosującej się do zaleceń terapii,

##grupę kontrolną w badaniu stanowił IFN beta-1a (uwzględniono wyniki jedynie dla grupy IFN beta-1b);

grupa kontrolna składała się z chorych nigdy nie leczonych IFN beta-1b, którzy brali udział w badaniu pierwotnym. Z powodu braku informacji dotyczącej możliwości stosowania przez tych chorych innych terapii w leczeniu SM nie uwzględniono jej wyników w niniejszej analizie;

####badanie obejmowało 3 grupy, które podczas badania pierwotnego stosowały: IFN beta-1b w dawce 50 µg lub 250 µg lub placebo – uwzględniono jedynie dane dotyczące grupy poddanej terapii IFN beta-1b w dawce 250 µg;

^do badania zakwalifikowano również dwóch chorych na postać RPMS, jednakże w wynikach badania nie uwzględniono danych dotyczących tych chorych;

^^w badaniu *LTF* średni czas trwania leczenia wynosił 5,5 (2,1) lat dla chorych z wynikiem EDSS<3,0 oraz 5,5 (2,0) lat dla chorych z wynikiem EDSS w zakresie 3,0-6,0. Według publikacji *Goodin 2012a* i *Goodin 2012b*, mediana całkowitego okresu obserwacji wyniosła 21,1 lat, czas trwania leczenia był dostępny wyłącznie dla okresu obserwacji równego 16 lat i wynosił średnio 9,2 (4,9) lat;

^^chorzy z badania *LTF* oraz badania *Rice 1999* pochodzą z tego samego badania randomizowanego, jednak ze względu na różną metodykę, cel badania, czas przeprowadzenia badań i okres obserwacji zdecydowano o analizowaniu ich osobno; Źródło: opracowanie własne

7.8.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe, które mają znaczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego o przebiegu rzutowo-remisyjnym:

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany w poniższych zestawieniach, ani uwzględniany w analizie.

Należy również zaznaczyć, że w analizowanych badaniach oceniano również wyniki dla grup, w których stosowano IFN beta-1b w dawkach innych niż 250 µg (8MIU), jednakże są to dawki inne niż zalecane w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Extavia®* [10], stąd dane dla tych grup nie zostały uwzględnione w analizie.

W ramach oceny skuteczności IFN beta w trakcie i po zaprzestaniu stosowania skutecznej terapii na podstawie badania obserwacyjnego *Siger 2011* analizowano poniższe punkty końcowe:

- ⊕ roczna częstość rzutów w czasie leczenia i po przerwaniu terapii;
- ⊕ progresją choroby do postaci wtórnie postępującej. po przerwaniu leczenia;
- ⊕ ocena niepełnosprawności w skali EDSS;
- ⊕ wystąpienie nawrotu choroby.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa IFN beta-1b w długim okresie stosowania (ponad 5 lat) na podstawie 5 badań długookresowych badań obserwacyjnych: *Bencsik 2006*, *Hernandez 2013*, *LTF* (publikacje *Ebers 2009*, *Ebers 2010*, *Goodin 2012a*, *Goodin 2012b*, *Reder 2010*) *Patti 2006*, *Rice 1999* oraz badania randomizowanego *Knobler 1993* analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ roczna częstość rzutów;
- ⊕ zmiany w obrazie MRI;
- ⊕ progresja choroby;
- ⊕ ocena niepełnosprawności w skali EDSS;
- ⊕ ocena aktywności choroby;
- ⊕ zdarzenia/działania niepożądane.

W ramach oceny skuteczności IFN beta w długim okresie stosowania (ponad 5 lat) w porównaniu z brakiem leczenia na podstawie długookresowego badania obserwacyjnego *Trojano 2007* analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ progresja choroby;
- ⊕ ocena niepełnosprawności w skali EDSS.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w ramach oceny skuteczności (w tym jakości życia) oraz bezpieczeństwa w długim okresie stosowania IFN beta-1b (Tabela 15, Tabela 16 Tabela 17), w ramach oceny skuteczności IFN beta w długim okresie stosowania w porównaniu z brakiem leczenia (Tabela 18) oraz w ramach oceny skuteczności IFN beta po zaprzestaniu stosowania skutecznej terapii (Tabela 19). Następnie przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej omawianych punktów końcowych (Tabela 20).

Szczegółowe zestawienia punktów końcowych nieuwzględnionych w analizie wraz z przyczynami zamieszczono w charakterystykach poszczególnych badań włączonych do analizy (załącznik, rozdział 15.5)

Tabela 15.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy dotyczące skuteczności IFN beta-1b w długim okresie stosowania

Punkt końcowy		<i>Bencisk 2006</i>	<i>Patti 2006</i>	<i>LTF*</i>	<i>Knobler 1993</i>
Ocena skuteczności IFN beta-1b w długim okresie stosowania (ponad 5 lat)					
Częstość występowania zgonów		Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 lat i 21 lat	Nie oceniano
Roczna częstość rzutów		Oceniano w czasie 6 lat	Oceniano w czasie 6 lat	Oceniano w czasie 16 lat	Oceniano w czasie powyżej 6 lat**
Zmiany w obrazie MRI	Odsetek chorych ze stabilną chorobą na podstawie badania MRI	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 lat	Nie oceniano	Nie oceniano
	Zmiana obciążenia ogniskami w badaniu MRI	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 lat	Nie oceniano	Nie oceniano
Progresja choroby	Odsetek chorych z progresją choroby do postaci wtórnie postępującej (SPMS)	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 lat	Oceniano w czasie 16 lat	Nie oceniano
	Czas do progresji choroby do SPMS	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 lat	Nie oceniano
	Odsetek chorych z co najmniej 6-punktowym wynikiem w skali EDSS lub progresją choroby do SPMS	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 lat	Nie oceniano
	Czas do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS lub progresji choroby do SPMS	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 lat	Nie oceniano
	Średnia zmiana wyniku wskaźnika progresji	Oceniano w czasie 6 lat	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano

Punkt końcowy		<i>Bencisk 2006</i>	<i>Patti 2006</i>	<i>LTF*</i>	<i>Knobler 1993</i>
	Odsetek chorych z poprawą, stabilizacją lub pogorszeniem choroby zdefiniowanym jako wzrost ≥ 1 punkt w skali EDSS	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 lat	Nie oceniano	Nie oceniano
Odsetek chorych wolnych od nawrotu		Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 lat	Nie oceniano	Oceniano w czasie powyżej 6 lat**
Ocena niepełnosprawności	Średnia zmiana wyniku w skali EDSS	Oceniano w czasie 6 lat	Oceniano w czasie 6 lat	Oceniano w czasie 16 lat	Nie oceniano
	Odsetek chorych z 6-punktowym wynikiem w skali EDSS	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 lat	Nie oceniano
	Czas do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 lat	Nie oceniano
Mediana wyniku w złożonej skali sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC)		Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 lat	Nie oceniano

*mediana leczenia wynosiła 8,9 lat;

**w badaniu nie podano dokładnego okresu;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 16.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy dotyczącej jakości życia w długim okresie stosowania IFN beta-1b

Punkt końcowy	Hernandez 2013	Rice 1999
Ocena jakości życia w długim okresie stosowania IFN beta-1b (ponad 5 lat)*		
Średni wynik jakości życia mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS w podziale na podgrupy	Oceniano w czasie 5,5 (3,8) lat**	Nie oceniano
Średni wynik ograniczenia sprawności mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS w podziale na podgrupy	Oceniano w czasie 5,5 (3,8) lat**	Nie oceniano
Średni wynik jakości życia ogółem określana za pomocą kwestionariusza EuroQoL ogółem oraz w podskalach	Oceniano w czasie 5,5 (3,8) lat**	Nie oceniano
Średni wynik dotyczący stanu zdrowia w indywidualnej ocenie chorego za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS)	Oceniano w czasie 5,5 (3,8) lat**	Nie oceniano
Odsetek chorych z samooceną ogólnego stanu zdrowia chorych	Oceniano w czasie 5,5 (3,8) lat**	Nie oceniano
Średni wynik jakości życia mierzony za pomocą kwestionariusza SF-36	Oceniano w czasie 5,5 (3,8) lat**	Oceniano w czasie 5,5 (2,1) lat oraz 5,1 (2,0) lat***

*w analizie przedstawiono jako część oceny skuteczności IFN beta-1b;

**średni okres leczenia (SD), brak danych dotyczących okresu obserwacji;

***średni okres leczenia (SD) w podziale na grupy chorych z wynikiem w skali EDSS, brak danych dotyczących okresu obserwacji;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 17.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy dotyczącej bezpieczeństwa w długim okresie stosowania IFN beta-1b

Punkt końcowy	Fernandez 2012	Patti 2006	LTF
Ocena bezpieczeństwa IFN beta-1b w długim okresie stosowania (ponad 5 lat)			
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie ostatnich 2 z 16 lat obserwacji	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 16 lat (publikacja Reder 2010)*
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie powyżej 6 lat leczenia	Oceniano w czasie 6,1 (5,8) lat**	Nie oceniano	Nie oceniano
Najczęściej odnotowane zdarzenia niepożądane w czasie 6 lat leczenia	Nie oceniano	Oceniono w czasie 6 lat	Nie oceniano

*mediana czasu leczenia wynosiła 7,9 lat;

**średni czas leczenia (SD), brak danych dotyczących okresu obserwacji;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 18.

Punkty końcowe oceniane w badaniu włączonym do analizy dotyczącej skuteczności IFN beta w długim okresie stosowania w porównaniu z brakiem leczenia

Punkt końcowy		Trojano 2007
Ocena skuteczności IFN beta w długim okresie stosowania (ponad 5 lat) w porównaniu z brakiem leczenia		
Ocena niepełnosprawności	Czas od pierwszej wizyty do osiągnięcia 4-punktowego wyniku w skali EDSS	Oceniono w czasie maks. 7 lat*
	Czas od urodzenia do osiągnięcia 4-punktowego wyniku w skali EDSS	Oceniono w czasie maks. 7 lat*
	Czas od pierwszej wizyty do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS	Oceniono w czasie maks. 7 lat*
	Czas od urodzenia do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS	Oceniono w czasie maks. 7 lat*
Progresja choroby	Czas od pierwszej wizyty do progresji choroby do SPMS	Oceniono w czasie maks. 7 lat*
	Czas od urodzenia do progresji choroby do SPMS	Oceniono w czasie maks. 7 lat*

*Średni okres leczenia 5,7 lat;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 19.

Punkty końcowe oceniane w badaniu włączonym do analizy dotyczącej skuteczności IFN beta po zaprzestaniu stosowania skutecznej terapii

Punkt końcowy		Siger 2011
Ocena skuteczności IFN beta po zaprzestaniu stosowania skutecznej terapii		
Ocena niepełnosprawności	Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS w czasie leczenia	Oceniono w czasie 25 mies.*
	Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS po przerwaniu leczenia (względem wartości w czasie leczenia)	Oceniono w czasie 24 mies.
	Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS po przerwaniu leczenia (względem wartości pod koniec leczenia)	Oceniono w czasie 6, 12, 24, 36 mies.
	Odsetek chorych z pogorszeniem wyniku w skali EDSS po przerwaniu leczenia	Oceniono w czasie 34 mies.*
Roczna częstość rzutów	Odsetek chorych, u których nastąpił rzut choroby po przerwaniu leczenia	Oceniono w czasie 34 mies.*
	Odsetek chorych z pierwszym rzutem po przerwaniu leczenia	Oceniono w czasie 6 mies. oraz po 6 mies. po przerwaniu leczenia
	Odsetek chorych z 1 rzutem po przerwaniu leczenia	Oceniono w czasie 34 mies.*
	Odsetek chorych z 2 rzutami po przerwaniu leczenia	Oceniono w czasie 34 mies.*

Punkt końcowy		Siger 2011
	Odsetek chorych z 3 rzutami po przerwaniu leczenia	Oceniono w czasie 34 mies.*
	Odsetek chorych z efektem z odbicia po przerwaniu leczenia	Oceniono w czasie 34 mies.*
	Roczna częstość rzutów w czasie leczenia	Oceniono w czasie 34 mies.*
	Roczna częstość rzutów po przerwaniu leczenia (względem wartości w czasie leczenia)	Oceniono w czasie 6, 6-12, 12-24, 24-36 oraz 34 mies.
Progresja choroby	Odsetek chorych z progresją choroby do SPMS po przerwaniu leczenia	Oceniono w czasie 34 mies.*

*podane wartości są okresami średnimi;
Źródło: opracowanie własne

Tabela 20.
Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej interferonu beta-1b

Badanie	Definicja	Istotność kliniczna
Jakość życia		
Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza PRIMUS		
<i>Hernandez 2013</i>	<p>Kwestionariusz PRIMUS (ang. <i>Patient Reported Outcome Indices for Multiple Sclerosis</i>) ma na celu wykrycie wpływu stwardnienia rozsianego na jakość życia, z perspektywy chorego. Zawiera trzy odrębne skale specyficzne dla SM dotyczące objawów, ograniczenia sprawności oraz jakości życia (QoL, ang. <i>Quality of Life</i>), które zostały stworzone na podstawie doświadczeń chorych z SM. Każda skala może być używana samodzielnie lub w połączeniu z pozostałymi [67].</p> <p>Skala QoL zawiera 22 podpunkty w formie prostych twierdzeń z możliwością wyboru jednej z dwóch odpowiedzi. Sumarycznie można uzyskać 22 punkty [67].</p> <p>Kierunek zmian: im uzyskana liczba punktów wyższa, tym lepsza jakość życia</p>	Brak danych o istotności klinicznej
Ocena ograniczenia sprawności za pomocą kwestionariusza PRIMUS		
<i>Hernandez 2013</i>	<p>Skala ograniczenia sprawności składa się z 15 podpunktów opisujących specyficzne fizyczne zadania. Respondenci są oceniani na podstawie wyniku w jakim stanie są oni zdolni do wykonania zadania w 3-punktowej skali. Uzyskane punkty są sumowane. [67].</p> <p>Uzyskany wynik mieści się w przedziale 0 do 38 punktów.</p> <p>Kierunek zmian: im uzyskana liczba punktów niższa, tym mniejsze ograniczenie sprawności</p>	Brak danych o istotności klinicznej
Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EuroQoL (EQ-5D)		
<i>Hernandez 2013</i>	<p>Kwestionariusz EuroQoL-5D (ang. <i>Euro – Quality of Life Questionnaire</i>) został opracowany przez Światową Organizację Zdrowia w celu samooceny jakości życia chorych powyżej 12 roku życia. Składa się z dwóch części: EQ-5D oraz EQ-VAS [27, 31].</p> <p>Część EQ-5D składa się z 5 części: sprawność fizyczna, troska o siebie, codzienna aktywność, lęk/depresja oraz ból/dyskomfort. Każdy obszar jest oceniany w 3-punktowej skali (1 - brak problemu, 2 - niewielkie problemy, 3 - duże problemy). Suma punktów ma na celu określenie ogólnego stanu zdrowia. Maksymalna możliwa liczba punktów do uzyskania wynosi 15.</p> <p>Kierunek zmian: im uzyskana liczba punktów wyższa, tym gorszy stan zdrowia [27].</p>	Brak danych o istotności klinicznej
Ocena jakości życia za pomocą skali VAS (EQ-VAS)		
<i>Hernandez 2013</i>	EQ-VAS jako wizualna skala analogowa służy do ogólnej, indywidualnej samooceny chorego na temat stanu zdrowia i aktywności choroby od 0 do 100 punktów. Wyższy wynik w skali świadczy o najlepszym	Brak danych o istotności klinicznej

Badanie	Definicja	Istotność kliniczna
	<p>stanie zdrowia w ocenie chorego. Najczęściej skala przedstawiana jest w postaci poziomej linii o długości 100 mm, na której chory zaznacza pionową kreską miejsce najlepiej odwzorowujące własnej ocenie stopnia nasilenia choroby. Wynik uzyskuje się mierząc odległość od początku skali do miejsca zaznaczonego przez chorego [27].</p> <p>Kierunek zmian: im uzyskana liczba punktów wyższa, tym lepszy stan zdrowia</p>	
Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36		
<i>Rice 1999</i>	<p>Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short Form Health Survey</i>) jest przeznaczony do subiektywnej indywidualnej samooceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia psychicznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 poszczególnych dziedzin i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Wskaźniki można sumować w dwie podskale: fizyczną oraz psychiczną [68].</p> <p>Odpowiedzi chorego zostały przemianowane na 10 punktową skalę od 0 do 100 reprezentującą jakość życia i odpowiadające 8 obszarom analizowanym w kwestionariuszu oraz ogółem dla oceny jakości życia fizycznego ogółem i psychicznego ogółem.</p> <p>Kierunek zmian: im uzyskana liczba punktów wyższa, tym lepsza jakość życia</p>	Brak danych o istotności klinicznej
Progresja choroby		
Progresja choroby do postaci wtórnie postępującej		
<i>LTF (Ebers 2010)</i>	Progresja choroby do postaci wtórnie postępującej oparta na opinii badaczy oraz obserwacji chorego i raportów dotyczących pogorszenia niepełnosprawności nie spowodowanej rzutami przez co najmniej 6 miesięcy.	Pogorszenie niepełnosprawności przez co najmniej 6 miesięcy
<i>Patti 2006</i>	Progresja choroby do postaci wtórnie postępującej definiowana jako doświadczenie stopniowej progresji choroby opartej na występowaniu rzutów i remisji oraz spadku funkcji neurologicznych pomiędzy rzutami.	Brak danych o istotności klinicznej
Wskaźnik progresji		
<i>Bencsik 2006</i>	Progresja choroby szacowana jako wynik w skali EDSS w przeliczeniu na czas trwania choroby.	Brak danych o istotności klinicznej

Badanie	Definicja	Istotność kliniczna
Rzuty SM		
Roczna częstość rzutów		
<i>Bencsik 2006</i>	Roczna częstość rzutów (ARR, ang. <i>annual relapsing rate</i>) to średnia liczba rzutów występujących w czasie roku. Obliczano średnią roczną częstość w okresie obserwacji oraz porównywano ze średnią roczną częstością rzutów w 2-letnim okresie przed rozpoczęciem badania.	Brak danych o istotności klinicznej
<i>LTF (Ebers 2010)</i>	Średnia roczna częstość rzutów z ostatnich 2 lat długoletniego okresu obserwacji porównana ze średnią roczną częstością rzutów w 2-letnim okresie przed rozpoczęciem badania.	
<i>Patti 2006</i>	Rzut SM definiowany jest jako pojawienie się nowych lub nasilenie już istniejących objawów neurologicznych przypisywanych stwardnieniu rozlanemu, trwające co najmniej 48 godzin, bez gorączki, poprzedzone co najmniej 4 tygodniami stabilności klinicznej z obiektywną zmianą w badaniu neurologicznym ocenianym przez badacza.	
Zmiany oceny niepełnosprawności w skali EDSS		
<i>Patti 2006</i>	Zakres skali obejmuje 10 punktów opisujących sprawność chorego: od 0 — bez niesprawności, do 10 — zgon chorego z powodu stwardnienia rozlanego. Skala EDSS obejmuje 8 podskal funkcyjnych, opisujących sprawność poszczególnych układów: widzenia, pnia mózgu, układu piramidowego, mózdzkowego, układu czucia, funkcji zwieraczy, wyższych czynności mózgowych. W zakresie każdej z podskal chory otrzymuje punkty w zależności od sprawności danej funkcji, obecności lub braku deficytów neurologicznych. Na podstawie uzyskanych wartości oblicza się końcową wartość EDSS, która zwykle odpowiada najwyższej wartości punktowej uzyskanej w jednej z podskal [74].	Istotna progresja niepełnosprawności określana jako zmiana wyniku w skali EDSS o co najmniej 1,0 punkt, stabilna przez 2 kolejne testy w odstępie 6 miesięcy.
<i>Bencsik 2006</i>	Im niższa punktacja w skali EDSS tym mniejszy stopień niepełnosprawności	Zmiana niepełnosprawności w skali EDSS potwierdzona w 2 testach klinicznych w odstępie 3 miesięcy.
<i>LTF (Ebers 2010)</i>		Brak danych dotyczących istotności klinicznej.
Ocena w skali MSFC		
<i>LTF 1999 (Ebers 2010)</i>	MSFC (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> , złożona skala czynności w stwardnieniu rozlanym) obejmuje następujące składniki: <ul style="list-style-type: none"> a) czas przejścia 25 stóp (7,6 m) – TWT 25 (ang. <i>foot timed walk test</i>) (ocenie podlegały 2 próby); b) próba wkładania 9 patyczków w otworki – 9-HPT (ang. <i>nine hole peg test</i>): <ul style="list-style-type: none"> • ręka dominująca (ocenie podlegały 2 próby); • ręka niedominująca (ocenie podlegały 2 próby); 	Brak danych dotyczących istotności klinicznej

Badanie	Definicja	Istotność kliniczna
	<p>c) test rytmicznego dodawania bodźców słuchowych – PASAT (ang. <i>paced auditory serial addition test</i>), test oceniający funkcje poznawcze, test jest przedstawiany na płycie CD, aby kontrolować szybkość prezentacji bodźca, pojedyncze cyfry są przedstawiane co 3 s. (1 próba) lub co 2 s (2 próba), chory musi dodawać każdą nową cyfrę do tej przedstawianej bezpośrednio przed nią):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 s przerwy między bodźcami; • 2 s przerwy między bodźcami. <p>Czas przejścia 25 stóp dobrze ocenia stan czynności kończyn dolnych, a test 9 patyczków stanowi łączną ocenę czynności ruchowej kończyn górnych, układu piramidowego i czynności mózdku. Test seryjnego dodawania odzwierciedla funkcje poznawcze, szczególnie zdolność koncentracji. Wzrost wartości wyniku testu chodu i wkładania patyczków występuje przy pogorszeniu, podczas gdy w teście seryjnego dodawania spadek liczby poprawnych odpowiedzi oznacza pogorszenie. Dlatego też dla całościowej oceny wyników testu MSFC używa się odwrotności wyników dwóch pierwszych, a więc wynik niższy świadczy o większym uszkodzeniu układu nerwowego [76].</p> <p>Istotność wyników jak w przypadku analizy zmiennych ciągłych. Złożone wskaźniki, takie jak Z-score mogą służyć do oceny zmian wyników w czasie. Do pomiaru zwiększenia lub zmniejszenia aktywności choroby należy arytmetycznie porównać wartości początkowe z wartościami końcowymi [76].</p>	
Ogniska demielinizacyjne w obrazach T1-Gd zależnych MRI oraz na obrazach T2-zależnych MRI		
<i>Patti 2006</i>	<p>Demielinizacja to zmiany patologiczne objawiające się rozpadem osłonek mielinowych, w przebiegu SM proces występuje w ogniskach. Objętość ognisk demielinizacyjnych dodatnio koreluje z czasem trwania choroby i skalą EDSS [49].</p> <p>Ogniska demielinizacyjne zostały uzyskane dzięki wykonaniu badania MRI. Analizę przeprowadzone (z niewielkimi zmianami) zgodnie z kryteriami Ormerod'a przez niezależnego radiologa [43].</p> <p>Liczba chorych po 2-6 latach terapii w porównaniu do liczby chorych po roku terapii.</p>	Brak danych dotyczących istotności klinicznej.
<i>Patti 2006</i>	<p>Obciążenie ogniskami na obrazach T1-Gd zależnych MRI oraz na obrazach T2-zależnych MRI po 1-6 latach terapii w porównaniu do wartości początkowej mierzonej 1 miesiąc przed rozpoczęciem terapii.</p>	

Źródło: opracowanie własne

7.8.3. Ocena homogeniczności

W ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono kumulacji wyników włączonych badań pierwotnych, w związku z czym nie było konieczne przeanalizowanie ich homogeniczności.

8. Ocena skuteczności klinicznej po przerwaniu skutecznej terapii IFN beta

Ocenę skuteczności klinicznej po przerwaniu skutecznej terapii interferonem beta oparto na wynikach z badania obserwacyjnego *Siger 2011* [95], w którym średnia długość okresu leczenia wynosiła 34 miesiące, a następnie okres obserwacji wynosił 36 miesięcy (łącznie 5,8 lat), w odniesieniu do punktów końcowych wyszczególnionych poniżej:

- ⊕ ocena niepełnosprawności na pomocą skali EDSS:
 - ⊕ zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS w uśrednionym czasie 25 mies. leczenia;
 - ⊕ zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS po 24 mies. od przerwania leczenia (względem wyniku w czasie leczenia);
 - ⊕ zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS 6, 12, 24 i 36 mies. po przerwaniu leczenia (względem wyniku w na końcu leczenia);
 - ⊕ odsetek chorych z pogorszeniem wyniku w skali EDSS;
- ⊕ ocena częstości rzutów:
 - ⊕ odsetek chorych, u których nastąpił nawrót choroby po średnio 25 mies. leczenia;
 - ⊕ roczna częstość rzutów w uśrednionym czasie 25 mies. leczenia;
 - ⊕ roczna częstość rzutów 6, 6-12, 12-24, 24-36 oraz 34 mies. po przerwaniu leczenia;
- ⊕ ocena progresji choroby:
 - ⊕ odsetek chorych z progresją choroby do postaci wtórnie postępującej w czasie 36 mies. po przerwaniu leczenia.

Należy zauważyć, że w badaniu wyniki leczenia przedstawiono łącznie dla chorych przyjmujących różne rodzaje terapii IFN beta, tj. IFN beta-1a podskórnie (62,8% chorych), IFN beta-1a domięśniowo (11,6% chorych) oraz IFN beta-1b podskórnie (25,6% chorych).

Wyniki przedstawiono w podrozdziałach zamieszczonych poniżej.

8.1. Ocena niepełnosprawności za pomocą skali EDSS

W badaniu *Siger 2011* oceniano zmianę stopnia niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS w czasie leczenia IFN beta. Nie zaobserwowano jednak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy wartością omawianego punktu końcowego na początku leczenia oraz na jego końcu.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS w czasie leczenia na podstawie badania *Siger 2011*

Badanie	Średni okres leczenia [mies.]	Średni okres obserwacji po przerwaniu leczenia [mies.]	IFN beta			N	IS
			Wartość na początku leczenia	Wartość na końcu leczenia	MD (SD)		
			Średnia (SD)	Średnia (SD)			
Zmiana wyniku niepełnosprawności w skali EDSS w uśrednionym czasie 25 mies. leczenia							
<i>Siger 2011</i>	25 (maks. 36)	34 (maks.36)	1,22 (0,8)	1,27 (0,85)	0,05 (0,44)	43	NIE p=0,46*

*w badaniu podano również wartość p=0,7, jednak nie zmienia ona istotności statystycznej wyniku;
Źródło: opracowanie własne

Obliczone przez badaczy p-wartości w badaniu *Siger 2011* wskazują również na istotne statystycznie zwiększenie stopnia niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS po 6, 12, 24 oraz 36 miesiącach po przerwaniu terapii IFN beta (względem wartości odnotowanych na końcu okresu leczenia). Istotnym jest, że istotne statystycznie pogorszenie niepełnosprawności nastąpiło już w czasie pierwszych 6 miesięcy od zaprzestania terapii i znacząco zwiększało się w kolejnych miesiącach.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS po przerwaniu leczenia (względem wartości na końcu leczenia) na podstawie badania Siger 2011

Badanie	Średni okres leczenia [mies.]	Okres obserwacji po przerwaniu leczenia [mies.]	IFN beta			N	IS
			Wartość na końcu leczenia	Wartości po przerwaniu leczenia	MD (SD)		
			Średnia (SD)	Średnia (SD)			
Zmiana wyniku niepełnosprawności w skali EDSS							
<i>Siger 2011</i>	25 (maks. 36)	6	1,27 (0,8)	1,72 (0,4)	0,45 (1,31)*	43	TAK p=0,03
		12	1,27 (0,8)	1,99 (0,1)	0,72 (1,33)	43	TAK p=0,001
		24	1,27 (0,8)	2,01 (0,2)	0,74 (1,54)	43	TAK p=0,003
		36	1,27 (0,8)	2,72 (0,6)	1,45 (2,41)	43	TAK p=0,0003

*w badaniu przedstawiono średni wynik (SD): 0,45 (0,23);

Źródło: opracowanie własne

W badaniu oceniano również stopień progresji niepełnosprawności w skali EDSS porównując zmianę wyniku jaką odnotowano w czasie średnio 25 miesięcy terapii względem zmiany wyników jaka nastąpiła w czasie 24 miesięcy od przerwania terapii. W czasie terapii progresja była niewielka i wynosiła jedynie 0,05 punktu natomiast po przerwaniu terapii nastąpiła szybka progresja o 0,74 punktu w analogicznym okresie. Różnica pomiędzy ocenianymi okresami obserwacji była znamienna statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23.

Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS po 24 mies. od przerwania leczenia (względem wartości w czasie leczenia) na podstawie badania Siger 2011

Badanie	Średni okres leczenia [mies.]	Okres obserwacji po przerwaniu leczenia [mies.]	IFN beta			N	IS
			Wartość w czasie leczenia	Wartości po przerwaniu leczenia	MD (SD)		
			Średnia (SD)	Średnia (SD)			
Zmiana wyniku niepełnosprawności w skali EDSS po 24 mies. od przerwania leczenia							
<i>Siger 2011</i>	25 (maks. 36)	24	0,05 (0,14)	0,74 (0,42)	0,69 (1,05)	43	TAK p=0,0001

Źródło: opracowanie własne

W ramach analizowanego badania dokonano także oceny odsetka chorych z pogorszeniem wyniku w skali EDSS po średnio 34 miesiącach od przerwania leczenia. Pogorszenie wyniku odnotowano u 65,1% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 24.

Odsetek chorych z pogorszeniem wyniku w skali EDSS po uśrednionym czasie 34 mies. obserwacji po przerwaniu leczenia na podstawie badania *Siger 2011*

Badanie	Punkt końcowy	Średni okres leczenia [mies.]	Średni okres obserwacji po przerwaniu leczenia [mies.]	IFN beta	
				n (%)	N
<i>Siger 2011</i>	Pogorszenie wyniku w skali EDSS	25 (maks. 36)	34	28 (65,1)	43

Źródło: opracowanie własne

8.2. Ocena częstości rzutów

W badaniu *Siger 2011* nie odnotowano żadnego silnego efektu z odbicia po przerwaniu leczenia interferonem beta. Jednocześnie, po zaprzestaniu stosowania terapii u 65,1% chorych zarejestrowano nowy rzut choroby. Większość przypadków pierwszego nowego rzutu choroby nastąpiła w pierwszych 6 miesiącach po przerwaniu leczenia (57,1%). Jeden rzut choroby nastąpił u 57,2% chorych, dwa rzuty zarejestrowano u 32,1%, natomiast 3 nowe rzuty u 10,7% chorych.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25.

Odsetek chorych, u których nastąpił rzut choroby w uśrednionym czasie 34 mies. po przerwaniu leczenia na podstawie badania *Siger 2011*

Badanie	Średni okres leczenia [mies.]	Średni okres obserwacji po przerwaniu leczenia [mies.]	IFN beta	
			n (%)	N
Odsetek chorych, u których nastąpił ostry rzut SM ogółem				
<i>Siger 2011</i>	25 (maks. 36)	34 (maks.36)	28 (65,1)	43
Odsetek chorych z pierwszym rzutem w czasie 6 mies. po przerwaniu leczenia				
<i>Siger 2011</i>	25 (maks. 36)	6	16 (57,1)	28
Odsetek chorych z pierwszym rzutem w czasie po 6 mies. po przerwaniu leczenia				
<i>Siger 2011</i>	25 (maks. 36)	7-34	12 (42,9)	28

Badanie	Średni okres leczenia [mies.]	Średni okres obserwacji po przerwaniu leczenia [mies.]	IFN beta	
			n (%)	N
Odsetek chorych z 1 rzutem				
<i>Siger 2011</i>	25 (maks. 36)	34 (maks.36)	16 (57,2)	28
Odsetek chorych z 2 rzutami				
<i>Siger 2011</i>	25 (maks. 36)	34 (maks.36)	9 (32,1)	28
Odsetek chorych z 3 rzutami				
<i>Siger 2011</i>	25 (maks. 36)	34 (maks.36)	3 (10,7)	28
Efekt z odbicia po przerwaniu leczenia				
<i>Siger 2011</i>	25 (maks. 36)	34 (maks.36)	0 (0,0)	43

Źródło: opracowanie własne

Roczną częstość rzutów odnotowano zarówno w czasie leczenia, jak i po jego przerwaniu.

Analiza średniej zmiany rocznej częstości rzutów odnotowanej w czasie leczenia wykazała znamiennej statystycznie redukcję ARR w czasie terapii IFN beta (względem wartości przed leczeniem).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Roczna częstość rzutów w czasie leczenia na podstawie badania Siger 2011

Badanie	Średni okres leczenia (zakres) [mies.]	Średni okres obserwacji po przerwaniu leczenia [mies.]	IFN beta			N	IS
			Wartość przed leczeniem	Wartość w czasie leczenia	MD (SD)		
			Średnia (SD)	Średnia (SD)			
Roczna częstość rzutów							
<i>Siger 2011</i>	25 (maks. 36)	34 (maks.36)	1,10 (0,22)	0,22 (0,10)	-0,88 (1,63)	43	TAK p=0,001

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie uzyskanych danych porównujących wartości średniej rocznej częstości rzutów w czasie leczenia oraz po przerwaniu terapii wykazano istotny statystycznie wzrost średniej rocznej częstości rzutów w większości okresów po przerwaniu terapii, tj:

- ⊕ po pierwszych 6 miesiącach po przerwaniu leczenia;
- ⊕ po 12 - 24 miesiącach po przerwaniu leczenia;
- ⊕ po 24 - 36 miesiącach po przerwaniu leczenia;

- ⊕ po 34 miesiącach po przerwaniu leczenia.

Największy wzrost rocznej częstości rzutów nastąpił w czasie pierwszych 6 miesięcy po przerwaniu stosowania IFN beta.

Jedynie po 6 - 12 miesiącach po przerwaniu leczenia odnotowano wzrost rocznej częstości rzutów, przy którym nie wykazano istotności statystycznej dla tej zmiany.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Roczna częstość rzutów po przerwaniu leczenia na podstawie badania Siger 2011

Badanie	Średni okres leczenia (zakres) [mies.]	Okres obserwacji po przerwaniu leczenia [mies.]	IFN beta			N	IS
			Wartość w czasie leczenia	Wartość po przerwaniu leczenia	MD (SD)		
			Średnia (SD)	Średnia (SD)			
Roczna częstość rzutów							
<i>Siger 2011</i>	25 (maks. 36)	6	0,22 (0,10)	1,00 (0,24)	0,78 (1,62)	43	TAK p=0,003
		6-12	0,22 (0,10)	0,42 (0,12)	0,20 (0,85)	43	NIE p=0,13
		12-24	0,22 (0,10)	0,72 (0,25)	0,50 (0,80)	43	TAK p=0,000 2
		24-36	0,22 (0,10)	0,82 (0,31)	0,60 (1,08)	43	TAK p=0,000 7
		34	0,22 (0,10)	0,48 (0,20)	0,26 (0,52)	43	TAK p=0,002

Źródło: opracowanie własne

8.3. Ocena progresji choroby

W ramach badania *Siger 2011* u uczestników obserwowano również progresję choroby. W czasie średnio 34 miesięcy po przerwaniu terapii odnotowano 2 przypadki (4,7%) chorych z progresją choroby do postaci wtórnie postępującej.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Odsetek chorych z progresją choroby do postaci wtórnie postępującej w uśrednionym czasie 34 mies. po przerwaniu leczenia na podstawie badania Siger 2011

Badanie	Średni okres leczenia [mies.]	Średni okres obserwacji po przerwaniu leczenia [mies.]	IFN beta	
			n (%)	N
Liczba chorych z progresją do postaci wtórnie postępującej				
<i>Siger 2011</i>	25 (maks. 36)	34 (maks.36)	2 (4,7)	43

Źródło: opracowanie własne

9. Podsumowanie oceny skuteczności klinicznej po przerwaniu skutecznej terapii IFN beta

Oceny skuteczności klinicznej po przerwaniu skutecznego leczenia interferonem beta dokonano na podstawie badania obserwacyjnego *Siger 2011*, w którym średnia długość okresu leczenia wynosiła 34 miesiące, a następnie okres obserwacji 36 miesięcy (łącznie 5,8 lat).

Z uwagi na to, iż w ramach analizy dysponowano jedynie wynikami dla grupy przyjmującej IFN beta podsumowanie uzyskanych danych przedstawiono w formie opisowej.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu *Siger 2011* oceniono według zaleceń GRADE [19].

Analiza metodyki badania *Siger 2011* wskazała na następujące ograniczenia: jest to badanie obserwacyjne jednoramienne, jednośrodkowe, którego uczestnicy przyjmowali interferony beta-1b lub interferony beta-1a. Ponadto, w badaniu nie udokumentowano utraty chorych z badania. W związku z powyższym jakość danych z badania *Siger 2011* oceniono jako niską.

Waga punktów końcowych, w których oceniano niepełnosprawność za pomocą skali EDSS, oraz częstości rzutów oceniono jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Waga pozostałych punktów końcowych została oceniona jako wysoka.

w odniesieniu do wyniku zmiany stopnia niepełnosprawności w czasie leczenia IFN beta nie wykazano znamiennej statystycznie zmiany ($p=0,46$). Natomiast dla porównania wyników po przerwaniu terapii względem tych odnotowanych w momencie zakończenia leczenia dla większości analizowanych wyników dotyczących stopnia niepełnosprawności mierzonego w

skali EDSS odnotowano istotną statystycznie poprawę wyników względem wartości odnotowanych w pod koniec leczenia u chorych na RRMS.

W odniesieniu do rocznej częstości rzutów wykazano istotną statystycznie redukcję tego punktu końcowego w czasie leczenia. Natomiast po przerwaniu terapii nastąpiło znamienne statystycznie zwiększenie częstości rzutów choroby. Jedynie w przypadku rocznej częstości rzutów odnotowanej po 6-12 miesiącach po przerwaniu leczenia nie wykazano istotności statystycznej dla tej zmiany ($p=0,13$). Dodatkowo, w ramach oceny rocznej częstości rzutów raportowano odsetki chorych, u których nastąpił nowy rzut choroby w okresie 34 mies. po przerwaniu terapii (ogółem nowy rzut choroby nastąpił u 65,1% chorych).

Ostatnią kategorią badanych punktów końcowych była progresja choroby do postaci wtórnie postępującej w czasie 34 miesięcy po przerwaniu leczenia. Wśród 43 obserwowanych chorych odnotowano jedynie 2 przypadki (4,7%) progresji choroby do SPMS.

10. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IFN beta-1b w długim okresie stosowania (powyżej 5 lat)

W poniższych podrozdziałach szczegółowo przedstawiono wyniki analizy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania interferonu beta-1b w okresie obserwacji wynoszącym powyżej 5 lat.

10.1. Ocena skuteczności IFN beta-1b

Ocena skuteczności interferonu beta-1b została wykonana na podstawie wyników z długoterminowych badań obserwacyjnych: *Bencsik 2006* [79], *Hernandez 2013* [88], *Patti 2006* [91], *Rice 1999* [94], *LTF* (publikacje *Ebers 2009* [80], *Ebers 2010* [81], *Goodin 2012a* [86], *Goodin 2012b* [87]) oraz badania randomizowanego *Knobler 1993* [89], dla okresu obserwacji wynoszącego powyżej 5 lat.

Analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zgonów:
 - * częstość występowania zgonów ogółem oraz w podgrupach;
- ⊕ ocena jakości życia:
 - * średni wynik jakości życia mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS w podziale na podgrupy;

-
- ⊕ średni wynik ograniczenia sprawności mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS w podziale na podgrupy;
 - ⊕ średni wynik jakości życia ogółem określana za pomocą kwestionariusza EuroQoL ogółem oraz w podskalach;
 - ⊕ średni wynik dotyczący stanu zdrowia w indywidualnej ocenie chorego za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS);
 - ⊕ odsetek chorych z polepszeniem, brakiem zmian lub pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia w samoocenie chorych;
 - ⊕ średni wynik jakości życia mierzony za pomocą kwestionariusza SF-36;
 - ⊕ roczna częstość rzutów;
 - ⊕ zmiany w obrazie MRI:
 - ⊕ odsetek chorych ze stabilną chorobą na podstawie badania MRI;
 - ⊕ zmiana obciążenia ogniskami w badaniu MRI;
 - ⊕ ocena progresji choroby:
 - ⊕ odsetek chorych z progresją choroby do postaci wtórnie postępującej (SPMS);
 - ⊕ czas do progresji choroby do SPMS;
 - ⊕ odsetek chorych z co najmniej 6-punktowym wynikiem w skali EDSS lub progresją choroby do SPMS;
 - ⊕ czas do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS lub progresji choroby do SPMS;
 - ⊕ średnia zmiana wyniku wskaźnika progresji;
 - ⊕ odsetek chorych wolnych od nawrotu;
 - ⊕ ocena niepełnosprawności za pomocą skali EDSS:
 - ⊕ średnia zmiana wyniku w skali EDSS;
 - ⊕ odsetek chorych z 6-punktowym wynikiem w skali EDSS;
 - ⊕ czas do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS;
 - ⊕ odsetek chorych z poprawą, stabilizacją lub pogorszeniem choroby zdefiniowanym jako wzrost ≥ 1 punkt w skali EDSS;
 - ⊕ ocena aktywności choroby za pomocą skali MSFC:
 - ⊕ mediana wyniku w złożonej skali sprawności w stwardnieniu rozsianym (MSFC).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

10.1.1. Zgony

Częstość występowania zgonów analizowano na podstawie badania *LTF* (publikacje *Ebers 2009*, *Ebers 2010*, *Goodin 2012a*, *Goodin 2012b*, *Reder 2010*).

Wykazano, iż w populacji 124 chorych na RRMS po okresie obserwacji wynoszącym 16 lat odnotowano 6 zgonów (4,8%), natomiast po okresie wynoszącym 21 lat – 22 zgony (17,7%).

Ponadto zgony, które nastąpiły w czasie 21 lat przedstawiono w podziale na związek ze stwardnieniem rozsianym, ustalono iż: 16 przypadków zgonów (23,2%) miało związek z SM, 4 (5,8%) uznano za niezwiązane z SM, natomiast w odniesieniu do 2 (2,5%) zgonów nie ustalono związku z chorobą.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 29.

Częstość występowania zgonów na podstawie badania *LTF* (publikacje *Ebers 2009*, *Ebers 2010*, *Goodin 2012a*, *Goodin 2012b*, *Reder 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia (mediana) [lata]***	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
				n (%)	N
<i>LTF</i> (<i>Ebers 2009</i> , <i>Ebers 2010</i> , <i>Reder 2010</i>)	Zgony ogółem	16	8,9	6 (4,8)*	124**
<i>LTF</i> (<i>Goodin 2012a</i>)	Zgony ogółem	21^	8,9	22 (17,7)^	124
<i>LTF</i> (<i>Goodin 2012b</i>)^^	Zgony	Związane z SM	21^	8,9	22^^
		Niezwiązane z SM			
		Nieustalony związek z SM			

*większość zgonów odnotowano w czasie ostatnich 5 lat okresu obserwacji;

**w publikacjach *Ebers 2010* oraz *Reder 2010* przedstawiono N=111, jest to liczba chorych, których badacze zidentyfikowali po 16 latach od udziału w głównym badaniu RCT;

***w badaniu *Goodin 2012a* podano także, iż okres leczenia IFN beta-1b w dawce 250µg dostępnego wyłącznie dla okresu obserwacji równego 16 lat wynosił średnio (SD) 9,2 (4,9) lat;

^mediana okresu obserwacji wyniosła 21,1 lat;

^^z czego: 6 zgonów (4,8%) z powodu SM, 5 (4,0%) z powodu choroby układu krążenia lub udaru mózgu, 3 (2,4%) z powodu zakaźnej choroby płuc, kolejne 3 (2,4%) z powodu samobójstwa, 2 (1,6%) z powodu nowotworu; ponadto podano, iż żaden zgon nie był spowodowany sepsą lub inną znaną przyczyną;

^^^całkowita liczba zgonów;

Źródło: opracowanie własne

10.1.2. Jakość życia

Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariuszy PRIMUS, EuroQoL, SF-36 oraz skali VAS, za pomocą której oceniono stan zdrowia w indywidualnej ocenie chorego.

Wyniki przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

10.1.2.1. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza PRIMUS

W badaniu *Hernandez 2013* do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz PRIMUS (ang. *Patient Reported Outcome Indices for Multiple Sclerosis*). Uzyskany wynik może przyjąć wartości w przedziale 0 do 22 punktów, a wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.

W ramach omawianego badania raportowano średnie wyniki jakości życia w podziale na czas od rozpoznania SM. Najniższy wynik, wiążący się z gorszą jakością życia, zarejestrowano u chorych, u których choroba rozpoznana była już od ponad 15 lat.

W ramach badania *Hernandez 2013* średni wynik jakości życia u chorych na RRMS mierzony przy wykorzystaniu kwestionariusza PRIMUS przedstawiono także w podziale ze względu na wiek. Wśród chorych w wieku powyżej 40 lat odnotowano niższy średni wynik w porównaniu do chorych w wieku poniżej 40 lat. Wskazuje to na wpływ wieku na jakość życia chorych na RRMS.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Średni wynik jakości życia mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS w zależności od czasu rozpoznania SM oraz wieku chorych na podstawie badania *Hernandez 2013**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średni okres leczenia (SD) [lata]	IFN beta**	
				Średnia (SD)	N
>5-10 lat od rozpoznania SM***					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	15,6 (7,8)	94
>10-15 lat od rozpoznania SM***					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	16,8 (7,2)	34
>15 lat od rozpoznania SM***					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	14,6 (7,8)	30

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średni okres leczenia (SD) [lata]	IFN beta**	
				Średnia (SD)	N
Chorzy na RRMS >40 r.ż.					
<i>Hernandez 2012</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	17,1 (b/d)	b/d
Chorzy na RRMS ≤40 r.ż.					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	19,2 (b/d)	b/d

*w badaniu znajdują się również wyniki dot. jakości życia w grupie chorych do 5 lat od rozpoznania SM, jednakże nie zostały one uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ jego celem była ocena leczenia powyżej 5 lat, co uznano, za niemożliwe w tej grupie chorych;

**udział chorych stosujących IFN beta-1b – 87,9%, pozostali stosowali m.in. GLA – 6,4% lub NAT (natalizumab) – 3,0% dla N=261; 95,4% chorych stosowało IFN beta-1b jako początkowe leczenie;

***wynik uwzględnia chorych z postacią RRMS – 83,9% oraz z postacią SPMS – 16,1%;

Źródło: opracowanie własne

Średni wynik jakości życia według kwestionariusza PRIMUS przedstawiono również w podziale ze względu na wynik niepełnosprawności w skali EDSS. Zestawione dane wskazują na obniżenie jakości życia wraz z postępującym poziomem niepełnosprawności chorych (wyższy wynik w skali EDSS).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.

Średni wynik jakości życia mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS w zależności od wyniku niepełnosprawności w skali EDSS na podstawie badania *Hernandez 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średni okres leczenia (SD) [lata]	IFN beta*	
				Średnia (SD)	N
Wynik 0-3,5 w skali EDSS **					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	18,8 (6,6)	195
Wynik >3,5-5 w skali EDSS**					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	12,8 (7,3)	39
Wynik >5 w skali EDSS**					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	8,4 (6,3)	25

*udział chorych stosujących IFN beta-1b – 87,9%, pozostali stosowali m.in. GLA – 6,4% lub NAT (natalizumab) – 3,0% dla N=261; 95,4% chorych stosowało IFN beta-1b jako początkowe leczenie;

**wynik uwzględnia chorych z postacią RRMS – 83,9% oraz z postacią SPMS – 16,1%, ponadto wynik dotyczy wszystkich chorych, bez względu na czas od rozpoznania SM;

Źródło: opracowanie własne

10.1.2.2. Ocena ograniczenia sprawności za pomocą kwestionariusza PRIMUS

W badaniu *Hernandez 2013* za pomocą skali PRIMUS oceniono również ograniczenie sprawności chorych. Uzyskany wynik przyjmuje wartości z przedziału 0 do 38 punktów, a mniejsza ilość punktów oznacza niższe ograniczenie sprawności. Uśredniony wynik u chorych, u których SM była rozpoznana ponad 5 do 10 lat wyniósł 8,3 punktów i był niższy niż u chorych, u których rozpoznanie stwardnienia rozsianego postawiono ponad 10 lat przed udziałem w badaniu – 10,6 punktów.

Wyniki dla chorych na RRMS przedstawiono w podziale ze względu na wiek. Analiza wykazała, że chorzy w wieku 40 lat lub młodszy wykazali niższy średni wynik ograniczenia sprawności w porównaniu do osób starszych niż 40 lat.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 32.

Średni wynik ograniczenia sprawności mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS w zależności od czasu rozpoznania SM oraz wieku chorych na podstawie badania *Hernandez 2013**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średni okres leczenia (SD) [lata]	IFN beta**	
				Średnia (SD)	N
>5-10 lat od rozpoznania SM***					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	8,3 (8,3)	94
>10-15 lat od rozpoznania SM***					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	10,6 (9,5)	34
>15 lat od rozpoznania SM***					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	10,6 (8,5)	30
Chorzy na RRMS ≤40 r.ż.					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	3,9 (b/d)	b/d
Chorzy na RRMS >40 r.ż.					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	6,8 (b/d)	b/d

*w badaniu znajdują się również wyniki dotyczące jakości życia w grupie chorych do 5 lat od rozpoznania SM, jednakże nie zostały one uwzględnione w niniejszym opracowaniu, ponieważ jego celem była ocena leczenia powyżej 5 lat, co uznano, za niemożliwe w tej grupie chorych;

**udział chorych stosujących w grupie badanej IFN beta-1b – 87,9%, pozostali stosowali m.in. GLA – 6,4% lub NAT (natalizumab) – 3,0% dla N=261; 95,4% chorych stosowało IFN beta-1b jako początkowe leczenie;

***wynik uwzględnia chorych z postacią RRMS – 83,9% oraz z postacią SPMS – 16,1%;

Źródło: opracowanie własne

Uśredniony wynik ograniczenia sprawności w skali PRIMUS przedstawiono także w podziale ze względu na wynik niepełnosprawności mierzony skalą EDSS. Zestawienie danych wskazuje na wzrost wyniku ograniczenia sprawności wraz z postępującym poziomem niepełnosprawności chorych (wyższy wynik w skali EDSS).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.

Średni wynik ograniczenia sprawności mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS w zależności od wyniku niepełnosprawności w skali EDSS na podstawie badania Hernandez 2013

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średni okres leczenia (SD) [lata]	IFN beta*	
				Średnia (SD)	N
Wynik 0-3,5 w skali EDSS **					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	4,4 (5,6)	195
Wynik >3,5-5 w skali EDSS**					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	11,8 (5,1)	39
Wynik >5 w skali EDSS**					
<i>Hernandez 2013</i>	Wynik w skali PRIMUS	b/d	5,5 (3,8)	21,9 (7,2)	25

*udział chorych stosujących IFN beta-1b – 87,9%, pozostali stosowali m.in. GLA – 6,4% lub NAT – 3,0% dla N=261; 95,4% chorych stosowało IFN beta-1b jako początkowe leczenie;

**wynik uwzględnia chorych z postacią RRMS – 83,9% oraz z postacią SPMS – 16,1%, ponadto wynik dotyczy wszystkich chorych, bez względu na czas od rozpoznania SM;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu przedstawiono również wynik dla ograniczenia sprawności uzyskany przy zastosowaniu kwestionariusza PRIMUS w grupie chorych na RRMS, którego uśredniona wartość wyniosła 5,2 punktu.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Średni wynik ograniczenia sprawności mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS u chorych na RRMS na podstawie badania *Hernandez 2013*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średni okres leczenia (SD) [lata]	IFN beta*	
				Średnia (SD)	N
<i>Hernandez 2013</i>	Ograniczenie sprawności w skali PRIMUS	b/d	5,2 (3,8)	5,2 (6,3)	219

*udział chorych stosujących IFN beta-1b – 87,9%, pozostali stosowali m.in. GLA – 6,4% lub NAT – 3,0% dla N=261; 95,4% chorych stosowało IFN beta-1b jako początkowe leczenie;

Źródło: opracowanie własne

10.1.2.3. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EuroQoL

W badaniu *Hernandez 2013* jakość życia oceniono również za pomocą kwestionariusza EuroQoL (ang. *Euro – Quality of Life Questionnaire*). Ogólny wynik EuroQoL może wynieść od 5 do 15 punktów, przy czym jego wyższe wartości wiążą się z gorszym stanem zdrowia. Uśredniony wynik ogółem u chorych na RRMS wyniósł 6,9 punktu.

Dokładne wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Średni wynik jakości życia ogółem u chorych na RRMS mierzony za pomocą kwestionariusza EuroQoL na podstawie badania *Hernandez 2013*

Badanie	Okres obserwacji	Średni okres leczenia (SD) [lata]	IFN beta*	
			Średnia (SD)	N
Jakość życia ogółem określona za pomocą EuroQoL				
<i>Hernandez 2013</i>	b/d	5,5 (3,8)	6,9 (1,7)	218

*udział chorych stosujących w grupie badanej IFN beta-1b – 87,9%, pozostali stosowali m.in. GLA – 6,4% lub NAT – 3,0% dla N=261; 95,4% chorych stosowało IFN beta-1b jako początkowe leczenie;

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo przedstawiono wyniki dla dwóch wymiarów ocenianych w ramach EuroQoL – sprawność fizyczna oraz troska o siebie, w ramach których oceniono odpowiednio: trudności w chodzeniu, które zgłosiło 43,3% chorych na RRMS oraz trudności w utrzymaniu codziennej higieny, które wyraziło 15,5% chorych.

Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 36.

Odsetek chorych z trudnościami w chodzeniu oraz w utrzymaniu higieny u chorych na RRMS mierzonej za pomocą kwestionariusza EuroQoL na podstawie badania Hernandez 2013

Badanie	Okres obserwacji	Okres leczenia (SD) [lata]	IFN beta*	
			n (%)	N
Trudności w chodzeniu mierzone za pomocą EuroQoL				
<i>Hernandez 2013</i>	b/d	5,5 (3,8)	95 (43,4)	219
Trudności w utrzymaniu codziennej higieny mierzone za pomocą EuroQoL				
<i>Hernandez 2013</i>	b/d	5,5 (3,8)	34 (15,5)	219

*udział chorych stosujących w grupie badanej IFN beta-1b – 87,9%, pozostali stosowali m.in. GLA – 6,4% lub NAT – 3,0% dla N=261; 95,4% chorych stosowało IFN beta-1b jako początkowe leczenie;
Źródło: opracowanie własne

10.1.2.4. Ocena jakości życia za pomocą skali VAS

W ramach badania *Hernandez 2013* oceniono osobno również wynik indywidualnej oceny zdrowia w skali VAS (ang. *visual analogue scale*). Wynik może wynieść od 0 do 100, gdzie 100 oznacza najlepszy możliwy stan zdrowia. Uśredniony wynik u chorych na RRMS, którzy byli leczeni IFN beta przez średnio 5,5 lat wyniósł 71,7 punktu.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37.

Średni wynik stanu zdrowia w indywidualnej ocenie chorego za pomocą skali VAS u chorych na RRMS na podstawie badania Hernandez 2013

Badanie	Okres obserwacji	Średni okres leczenia (SD) [lata]	IFN beta*	
			Średnia (SD)	N
Stan zdrowia w indywidualnej ocenie chorego określany za pomocą skali VAS				
<i>Hernandez 2013</i>	b/d	5,5 (3,8)	71,7 (16,7)	213

*udział chorych stosujących w grupie badanej IFN beta-1b – 87,9%, pozostali stosowali m.in. GLA – 6,4% lub NAT – 3,0% dla N=261; 95,4% chorych stosowało IFN beta-1b jako początkowe leczenie;
Źródło: opracowanie własne

W ramach samooceny ogólnego stanu zdrowia, 21,9% chorych na RRMS biorących udział w badaniu *Hernandez 2013* wskazało na poprawę ogólnego stanu zdrowia, 62,1% na brak zmian w ogólnym stanie zdrowia, natomiast 15,1% uznało, że ich ogólny stan zdrowia uległ pogorszeniu.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 38.

Samocena ogólnego stanu zdrowia chorych na RRMS na podstawie badania Hernandez 2013

Badanie	Okres obserwacji	Średni okres leczenia (SD) [lata]	IFN beta*	
			n (%)	N
Polepszenie ogólnego stanu zdrowia				
<i>Hernandez 2013</i>	b/d	5,5 (3,8)	48 (21,9)	219
Brak zmian w ogólnym stanie zdrowia				
<i>Hernandez 2013</i>	b/d	5,5 (3,8)	136 (62,1)	219
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia				
<i>Hernandez 2013</i>	b/d	5,5 (3,8)	33 (15,1)	219

*udział chorych stosujących w grupie badanej IFN beta-1b – 87,9%, pozostali stosowali m.in. GLA – 6,4% lub NAT (natalizumab) – 3,0% dla N=261; 95,4% chorych stosowało IFN beta-1b jako początkowe leczenie;

Źródło: opracowanie własne

10.1.2.5. Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36

Wśród uczestników badania *Rice 1999*, wszyscy chorzy byli leczeni interferonem beta-1b nie krócej niż 5,1 lat (średnia). W ramach tego badania jakość życia oceniono przy wykorzystaniu kwestionariusza SF-36 (ang. *Short Form Health Survey*), w ramach którego wyniki mogą znaleźć się w zakresie 0 do 100, a wyższy wynik wiąże się z lepszą jakością życia. W omawianym badaniu wyniki dotyczące SF-36 przedstawiono w dwóch podgrupach:

- ⊕ chorzy z wynikiem niepełnosprawności poniżej 3 w skali EDSS;
- ⊕ chorzy z wynikiem niepełnosprawności równym 3 do 6 w skali EDSS.

Wyniki dla wszystkich podskal kwestionariusza SF-36 w grupie z wynikiem niepełnosprawności niższym niż 3 były wyższe w porównaniu do wyników chorych z wynikiem 3 lub wyższym, co wskazuje na lepszą jakość życia tej pierwszej.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39.

Średni wynik jakości życia mierzony za pomocą kwestionariusza SF-36 w zależności od wyniku niepełnosprawności w skali EDSS na podstawie badania *Rice 1999*

Badanie	Podskala kwestionariusza SF-36	Okres obserwacji	Średni okres leczenia (SD) [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.*	
				Średnia (SD)	N
Chorzy z wynikiem <3,0 w skali EDSS					
<i>Rice 1999</i>	Ocena jakości życia fizycznego	b/d	5,5 (2,1)	67,2 (22,4)	30

Badanie	Podskala kwestionariusza SF-36	Okres obserwacji	Średni okres leczenia (SD) [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.*	
				Średnia (SD)	N
	ogółem				
	Ocena jakości życia psychicznego ogółem			63,7 (25,0)	
	Funkcjonowanie fizyczne			74,5 (21,8)	
	Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego			56,7 (39,9)	
	Dolegliwości bólowe			69,1 (24,4)	
	Ogólne poczucie zdrowia			68,7 (22,4)	
	Witalność			49,2 (25,6)	
	Funkcjonowanie społeczne			73,5 (24,9)	
	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych			65,6 (40,6)	
	Poczucie zdrowia psychicznego			66,4 (21,8)	
Chorzy z wynikiem 3,0-6,0 w skali EDSS					
<i>Rice 1999</i>	Ocena jakości życia fizycznego ogółem	b/d	5,1 (2,0)	47,3 (19,2)	32
	Ocena jakości życia psychicznego ogółem			57,9 (20,2)	
	Funkcjonowanie fizyczne			44,1 (20,9)	
	Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego			27,3 (38,8)	
	Dolegliwości bólowe			63,8 (25,3)	
	Ogólne poczucie zdrowia			53,9 (22,0)	
	Witalność			42,5 (22,4)	
	Funkcjonowanie społeczne			65,8 (22,9)	
	Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych			59,9 (40,2)	
	Poczucie zdrowia psychicznego			63,4 (21,8)	

*średnia (SD) dawka IFN beta-1b wynosiła u chorych z wynikiem <3,0 w skali EDSS wynosiła 7,6 (1,1) MIU, a u chorych z wynikiem 3,0-6,0 w skali EDSS – 7,8 (0,7) MIU;

Źródło: opracowanie własne

10.1.3. Roczna częstość rzutów

Roczną częstość rzutów analizowano w badaniach *Bencsik 2006*, *Patti 2006*, *Knobler 1993* oraz *LTF* (publikacja *Ebers 2010*), w których okres leczenia IFN beta-1b wynosił co najmniej 6 lat.

W badaniach *Bencsik 2006* oraz *Patti 2006* obliczona przez autorów badań p-wartość wskazuje na istotne statystycznie redukcję rocznej częstości rzutów. Redukcję tego punktu końcowego odnotowano również w dwóch kolejnych badaniach, jednak nie przedstawiono w nich danych odnośnie istotności statystycznej zmiany wyników.

Dokładne wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Roczna częstość rzutów na podstawie badań *Bencsik 2006*, *Patti 2006*, *Knobler 1993* oraz *LTF* (publikacja *Ebers 2010*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.		MD (SD)	N	IS
			Wartość początkowa	Wartość końcowa			
			Średnia (SD)	Średnia (SD)			
Roczna częstość rzutów							
<i>Bencsik 2006</i>	6	6	1,29 (0,32)*	0,25 (0,44)	-1,04 (b/d)	28	TAK p<0,001
<i>Patti 2006</i>	6	b/d	1,31 (b/d)	0,41 (b/d)	-0,90 (b/d)	64	TAK p<0,0001
<i>Knobler 1993</i> [^]	Powyżej 6 ^{^^}	Powyżej 6 ^{^^}	0,36 (b/d)**	0,07 (b/d)	-0,29	14	b/d
<i>LTF</i> (<i>Ebers 2010</i>)	16	8,9 (mediana)	1,6 do 1,8*** (b/d)	0,3 do 0,6**** (b/d)	-1,2 do -1,3 (b/d)	96	b/d

* wartość początkowa jako wynik na 2 lata przed rozpoczęciem terapii IFN beta-1b;

**wartość początkowa jako wynik w pierwszym roku leczenia;

***wartość początkowa jako wynik dla okresu 2 lat przed rozpoczęciem terapii;

****wartość końcowa jako wynik dla 15-16 roku okresu obserwacji;

[^]przez pierwsze 6 mies. badania chorzy przyjmowali różne dawki IFN beta-1b (0,8MIU, 4MIU, 8MIU oraz 16MIU), następnie wszyscy otrzymywali IFN beta-1b w dawce 8 MIU tj. 250 µg;

^{^^}w badaniu nie podano dokładnego okresu;

Źródło: opracowanie własne

10.1.4. Zmiany w obrazie MRI

W badaniu *Patti 2006*¹⁹ analizowano odsetki chorych leczonych IFN beta-1b ze stabilną chorobą na podstawie badania MRI. Wykazano, iż w czasie 6-letniego okresu obserwacji, na podstawie obrazów T1-Gd zależnych MRI odnotowano 26,6% chorych na RRMS ze stabilną chorobą oraz 20,3% chorych ze stabilną chorobą na podstawie obrazów T2-zależnych MRI.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tabela 41.
Odsetek chorych ze stabilną chorobą na podstawie badania MRI, na podstawie badania *Patti 2006*

Badanie	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
			n (%)	N
Liczba chorych ze stabilną chorobą na podstawie obrazów T1-Gd zależnych MRI				
<i>Patti 2006</i>	6	b/d	17 (26,6)*	64
Liczba chorych ze stabilną chorobą na podstawie obrazów T2-zależnych MRI				
<i>Patti 2006</i>	6	b/d	13 (20,3)	64

* rozbieżność danych w publikacji: w tekście badania podano również inny wynik – 29,62%;
 Źródło: opracowanie własne

Ponadto, w badaniu *Patti 2006* dokonano oceny zmiany obciążenia ogniskami na podstawie badania MRI. Zarówno na podstawie obrazów T1-Gd zależnych oraz T2-zależnych MRI zanotowano wzrost obciążenia ogniskami. Należy zauważyć, że w badaniu nie podano informacji odnośnie zastosowanej jednostki miary przedstawionych wyników, stąd nie można ocenić wagi wykazanych różnic.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

¹⁹ liczba chorych uczestniczących w badaniu wynosiła ogółem 64 osoby, niemniej część wyników mogła zostać przedstawiona dla mniejszej liczebności, gdyż po uwzględnieniu dychotomicznych punktów końcowych, po przeliczeniu liczby chorych ze zdarzeniem (n) oraz % całkowita liczba chorych była niższa niż 64. Z kolei dla punktów końcowych ciągłych nie przedstawiono w badaniu danych odnośnie liczby chorych.

Tabela 42.
Zmiana obciążenia ogniskami na podstawie badania MRI na podstawie badania *Patti 2006*

Badanie	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia	IFN beta-1b 250 µg s.c.			N
			Obciążenie początkowe [^]	Obciążenie końcowe [^]	Różnica obciążenia ogniskami	
Obciążenie ogniskami na obrazach T1-Gd zależnych MRI						
<i>Patti 2006</i>	6	b/d	9,1*	9,7	0,6	64
Obciążenie ogniskami na obrazach T2-zależnych MRI						
<i>Patti 2006</i>	6	b/d	29,1	31,4	2,3	64

* rozbieżność danych w publikacji: w tekście badania podano również inny wynik – 9,0;

[^] w odniesieniu wskazanych wyników nie podano informacji odnośnie zastosowanej jednostki miary;
 Źródło: opracowanie własne

10.1.5. Ocena progresji choroby

10.1.5.1. Progresja choroby do postaci wtórnie postępującej

W ramach badań *Patti 2006* oraz *LTF* (publikacja *Ebers 2010*) analizowano odsetki chorych stosujących IFN beta-1b, u których zanotowano progresję choroby do postaci wtórnie postępującej (SPMS).

W badaniu *Patti 2006* w czasie 6 letniego okresu obserwacji odnotowano progresję do SPMS u 31,5% chorych na RRMS. Natomiast w badaniu *LTF* (publikacja *Ebers 2010*) po 16 latach obserwacji i 8,9 (mediana) latach leczenia IFN beta-1b progresję do SPMS zarejestrowano u 43,8% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Odsetek chorych z progresją choroby do SPMS na podstawie badań *Patti 2006* oraz *LTF* (publikacja *Ebers 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia (mediana) [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
				n (%)	N
<i>Patti 2006</i>	Progresja choroby do SPMS	6	b/d	17 (31,5)*	54
<i>LTF</i> (<i>Ebers 2010</i>)		16	8,9	42 (43,8)	96

*w tym 13 chorujących na SM dłużej niż 10 lat;

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo w badaniu *LTF* (publikacja *Ebers 2010*) analizowano czas do progresji choroby do postaci wtórnie postępującej. Ustalono, iż mediana czasu do progresji choroby do SPMS u chorych na RRMS wynosi 17,35 lat.

Można zatem uznać, że pomimo, iż odsetek chorych z progresją choroby do SPMS jest dość wysoki, to progresja ta następuje późno.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 44.

Czas do progresji choroby do SPMS na podstawie badania *LTF* (publikacja *Ebers 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia (mediana) [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
				Mediana [lata]	N
<i>LTF</i> (<i>Ebers 2010</i>)	Czas do progresji choroby do SPMS [lata]*	16	8,9	17,35	96

*od chwili wystąpienia objawów choroby;

Źródło: opracowanie własne

10.1.5.2. Progresja choroby do postaci wtórnie postępującej lub osiągnięcie co najmniej 6-punktowego wyniku niepełnosprawności w skali EDSS

W badaniu *LTF* (publikacja *Ebers 2010*) analizowano także odsetek chorych, u których zanotowano co najmniej 6-punktowy wynik niepełnosprawności w skali EDSS lub progresję choroby do postaci wtórnie postępującej.

Oceniono, iż po 16 latach obserwacji progresję do SPMS lub co najmniej 6-punktowy wynik w skali EDSS zarejestrowano u 57,3% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45.

Odsetek chorych z co najmniej 6-punktowym wynikiem w skali EDSS lub progresją choroby do SPMS na podstawie badania LTF (publikacja Ebers 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia (mediana) [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
				n (%)	N
LTF (Ebers 2010)	Co najmniej 6-punktowy wynik niepełnosprawności w skali EDSS lub progresja choroby do SPMS	16	8,9	55 (57,3)	96

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w omawianym badaniu ustalono, iż u chorych na RRMS mediana czasu do osiągnięcia co najmniej 6-punktowego wyniku w skali EDSS lub progresji choroby do SPMS wynosi 16,60 lat.

Co wskazuje, iż podobnie jak w przypadku czasu do samej progresji choroby, czas do osiągnięcia 6 punktów w skali EDSS lub progresji choroby do SPMS jest długi.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46.

Czas do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS lub progresji choroby do SPMS na podstawie badania LTF (publikacja Ebers 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia (mediana) [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
				Mediana [lata]	N
LTF (Ebers 2010)	Czas do osiągnięcia 6-punktowego wyniku niepełnosprawności w skali EDSS lub progresji choroby do SPMS [lata]*	16	8,9	16,60	96

*od chwili wystąpienia objawów choroby

Źródło: opracowanie własne

10.1.5.3. Ocena wskaźnika progresji choroby

W badaniu *Bencsik 2006* obliczono wskaźnik progresji (ang. *progression index*), który zdefiniowano jako iloraz wyniku w skali EDSS oraz czasu trwania choroby. Autorzy badania ocenili, iż terapia IFN beta-1b istotnie statystycznie obniżyła wskaźnik progresji, stąd uznano, iż IFN beta-1b znacząco spowalnia progresję choroby.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 47.
Średnia zmiana wyniku wskaźnika progresji choroby na podstawie badania *Bencsik 2006*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.			N	IS
				Wartość początkowa	Wartość końcowa	MD (SD)		
				Średnia (SD)	Średnia (SD)			
<i>Bencsik 2006</i>	Wskaźnik progresji	6	6	0,64 (0,57)	0,21 (0,12)	-0,43 (b/d)	28	TAK p<0,001

Źródło: opracowanie własne

10.1.5.4. Brak nawrotów

Na podstawie badania *Patti 2006* oceniono, iż w czasie 6 lat obserwacji 7,4% chorych pozostaje wolnych od nawrotu choroby. Natomiast w badaniu *Knobler 1993* odsetek ten wyniósł 35,7 w czasie powyżej 6 lat.

W poniższej tabeli zestawiono dokładne wyniki.

Tabela 48.
Odsetek chorych wolnych od nawrotu na podstawie badania *Knobler 1993* oraz *Patti 2006*

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.*	
				n (%)	N
<i>Patti 2006</i>	Liczba chorych wolnych od nawrotu choroby	6	b/d	b/d (7,4)	b/d
<i>Knobler 1993</i>		Powyżej 6**	Powyżej 6**	5 (35,7)	14

*przez pierwsze 6 mies. badania chorzy przyjmowali różne dawki IFN beta-1b (0,8MIU, 4MIU, 8MIU oraz 16MIU), następnie wszyscy otrzymywali IFN beta-1b w dawce 8 MIU tj. 250 µg;

**w badaniu nie podano dokładnego okresu;

Źródło: opracowanie własne

10.1.6. Ocena niepełnosprawności za pomocą skali EDSS

Niepełnosprawność oceniono za pomocą skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), którą wykorzystano w badaniach *Bencsik 2006*, *Patti 2006* oraz *LTF* (publikacja *Ebers 2010*). Zakres skali obejmuje 10 punktów opisujących sprawność chorego, gdzie 0 oznacza brak niesprawności, a 10 – zgon chorego z powodu stwardnienia rozsianego. Okres obserwacji w omawianych badaniach wynosił od 6 do 16 lat.

Obliczona p-wartość w badaniu *Bencsik 2006* wskazuje na istotny statystycznie wzrost wyniku o średnio 0,44 punktu w skali EDSS po 6 latach terapii IFN beta-1b. Wzrost wartości

omawianego punktu końcowego odnotowano również w dwóch kolejnych badaniach, jednak nie przedstawiono w nich istotności statystycznej zarejestrowanych wyników.

Mając na uwadze długi okres obserwacji, wzrost stopnia niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS można uznać za niewielki w porównaniu do wzrostu stopnia niepełnosprawności po przerwaniu terapii (rozdział 8.1.).

Dokładne wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Średnia zmiana wyniku w skali EDSS na podstawie badań *Bencsik 2006*, *Patti 2006* oraz *LTF* (publikacja *Ebers 2010*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.			N	IS
			Wartość początkowa	Wartość końcowa	MD (SD)		
			Średnia (SD)	Średnia (SD)			
Wynik w skali EDSS							
<i>Bencsik 2006</i>	6	6	1,77 (1,19)	2,21 (1,48)	0,44 (0,91)	28	TAK p=0,016
<i>Patti 2006</i>	6	b/d	2,37 (1,00)	3,34 (1,47)	0,97 (1,47)	64	b/d
<i>LTF</i> (<i>Ebers 2010</i>)	16	8,9 (mediana)	2,99 (1,34)	6,00 (b/d)	2,5*	96	b/d

*przedstawiono jako mediana zmiany wyniku;
Źródło: opracowanie własne

Ponadto, w badaniu *LTF* (publikacja *Ebers 2010*) oceniono, iż u 45,8% chorych po okresie obserwacji wynoszącym 16 lat wykazano 6-punktowy wynik w skali EDSS, który oznacza potrzebę okresowej lub jednostronnej pomocy podczas chodzenia.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 50.
Odsetek chorych z 6-punktowym wynikiem w skali EDSS na podstawie badania *LTF* (publikacja *Ebers 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia (mediana) [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
				n (%)	N
<i>LTF</i> (<i>Ebers 2010</i>)	6-punktowy wynik w skali EDSS	16	8,9	44 (45,8)	96

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w omawianej wyżej grupie chorych w badaniu *LTF* (publikacja *Ebers 2010*) analizowano czas do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS. Ustalono,

iż mediana czasu od wystąpienia objawów choroby do osiągnięcia 6-punktowego wyniku u chorych na RRMS wynosi 16,05 lat.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51.

Czas do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS na podstawie badania LTF (publikacja Ebers 2010)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia (mediana) [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
				Mediana	N
LTF (Ebers 2010)	Czas do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS [lata]*	16	8,9	16,05	96

*od chwili wystąpienia objawów choroby;

Źródło: opracowanie własne

W ramach badania *Patti 2006* dokonano analizy odsetka chorych z poprawą, stabilizacją lub pogorszeniem choroby, którą zdefiniowano jako wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS w dwóch kolejnych badaniach, przeprowadzonych w co najmniej 6 miesięcznych odstępach czasu. Po 6 latach obserwacji oceniono, ponad 63% chorych nastąpiła poprawa lub stabilizacja choroby, natomiast u około 36 % chorych doszło do jej pogorszenia.

Należy zauważyć, iż po średnio 34 miesiącach od przerwania terapii pogorszenie wyniku w skali EDSS odnotowano u 65,1% chorych (rozdział 8.1).

W poniższej tabeli zestawiono dokładne wyniki.

Tabela 52.

Odsetek chorych z poprawą, stabilizacją lub pogorszeniem choroby zdefiniowanym jako wzrost ≥ 1 punkt w skali EDSS na podstawie badania Patti 2006

Badanie	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
			n (%)	N
Liczba chorych z poprawą lub stabilizacją choroby po 6 latach leczenia				
<i>Patti 2006</i>	6	b/d	b/d (63,64)*^	b/d
Liczba chorych z pogorszeniem choroby po 6 latach leczenia*				
<i>Patti 2006</i>	6	b/d	b/d (36,36)^	b/d

*jako pogorszenie choroby przyjęto wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS;

^rozbieżność danych w badaniu: w tekście dyskusji podano również inne wyniki – 54,19% chorych z poprawą lub stabilizacją choroby oraz 45,81% z progresją choroby;

Źródło: opracowanie własne

10.1.7. Ocena aktywności choroby za pomocą skali MSFC

Badanie *LTF* (publikacja *Ebers 2010*) obejmowało również ocenę aktywności choroby mierzonej za pomocą złożonej skali oceny czynności w stwardnieniu rozsianym (MSFC, ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*), w której niższy wynik wskazuje na większą aktywność choroby. Wykazano, iż mediana wyniku w skali MSFC wyniosła -0,468, co wskazuje na nieznaczne zwiększenie aktywności choroby.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53.
Mediana wyniku w skali MSFC na podstawie badania *LTF* (publikacja *Ebers 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia (mediana) [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
				Mediana	N
<i>LTF</i> (<i>Ebers 2010</i>)	Zmiana wyniku w skali MSFC	16	8,9	-0,468	96

Źródło: opracowanie własne

10.2. Podsumowanie oceny skuteczności IFN beta-1 b

Ocenę skuteczności IFN beta-1b oparto o wyniki 4 badań obserwacyjnych: *Bencsik 2006*, *Hernandez 2013*, *Patti 2006* oraz *LTF* (publikacje *Ebers 2009*, *Ebers 2010*, *Goodin 2012a*, *Goodin 2012b*) oraz jednego badania randomizowanego *Knobler 1993* w odniesieniu do okresu obserwacji wynoszącego powyżej 5 lat.

Z uwagi na to, iż w ramach analizy korzystano jedynie z wyników dla grupy przyjmującej IFN beta-1b podsumowanie uzyskanych danych przedstawiono w formie opisowej.

Jakość i wagę danych opublikowanych w wyżej wymienionych badaniach oceniono według zaleceń GRADE [19].

Analiza metodyki badań *Bencsik 2006*, *Hernandez 2013*, *Patti 2006*, *LTF* wykazała następujące ograniczenia: są to badania obserwacyjne jedno lub dwuramienne. W badaniu *Hernandez 2013* chorzy na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego stanowili 83,9% uczestników. W badaniu tym nie udokumentowano utraty chorych z badania. W badaniu *Patti 2006* zauważono wiele rozbieżności w przedstawionych wynikach oraz brak jednoznacznych danych dotyczących liczebności chorych w odniesieniu do niektórych punktów końcowych. We wszystkich badaniach napotkano na problem z jasnym określeniem

okresu obserwacji oraz okresu leczenia oraz brakiem miar rozrzutu dla części wyników. W związku z powyższym jakość danych z badań *Bencsik 2006*, *Hernandez 2013*, *Patti 2006*, oraz *LTF* oceniono jako niską.

Ocena metodyki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *Knobler 1993* uwidoczniła ograniczenia takie jak brak opisu randomizacji oraz odstępianie od zaślepienia po pierwszych 3 latach terapii. Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, iż przez pierwsze 24 tygodnie chorzy otrzymywali różne dawki IFN beta-1b (w tym 250 µg). Dodatkowo brak jest w badaniu jednoznacznej informacji dotyczącej okresu obserwacji (6 lat lub ponad 6 lat). Mając na uwadze powyższe ograniczenia, jakość danych z badania *Knobler 1993* oceniono jako średnią.

Waga punktów końcowych, w których oceniano niepełnosprawność za pomocą skali EDSS, oraz częstości rzutów oceniono jako krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i mają kluczowe znaczenie dla wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji. Waga pozostałych punktów końcowych została oceniona jako wysoka.

Podsumowując, w zakresie oceny częstości występowania zgonów dysponowano wynikami dla grupy 124 chorych na RRMS. W populacji tej po okresie obserwacji wynoszącym 16 lat odnotowano 6 zgonów (4,8%), a po 21 latach – 22 zgony (17,7%).

W odniesieniu do wyników dotyczących jakości życia wykorzystano dane pozyskane za pomocą kwestionariuszy PRIMUS, EuroQoL, SF-36 oraz skali VAS. W ramach oceny jakości życia oraz ograniczenia sprawności z wykorzystaniem kwestionariusza PRIMUS zauważono iż gorsze wyniki, wiążące się z gorszą jakością życia, zarejestrowano u chorych, u których choroba rozpoznana była od ponad 15 lat, chorych w wieku powyżej 40 lat oraz z większą niepełnosprawnością (mierzoną za pomocą skali EDSS). Za pomocą EuroQoL odnotowano wystąpienie trudności w chodzeniu (43,3% chorych na RRMS) oraz trudności w utrzymaniu codziennej higieny (15,5% chorych na RRMS). Natomiast samoocena ogólnego stanu zdrowia w skali VAS wykazała, że 21,9% chorych stosujących IFN beta-1b przez średnio 5,5 lat wskazało na poprawę ogólnego stanu zdrowia, 62,1% na brak zmian w ogólnym stanie zdrowia, a 15,1% uznało, że ich ogólny stan zdrowia uległ pogorszeniu. Tymczasem wszystkie wyniki kwestionariusza SF-36 w grupie chorych z wynikiem EDSS niższym niż 3 były korzystniejsze w porównaniu z chorymi z wynikiem EDSS wynoszącym 3 lub więcej punktów, co wskazało na lepszą jakość życia tej pierwszej.

W zakresie rocznej częstości rzutów po co najmniej 6 latach leczenia wykazano istotną statystycznie redukcję częstości rzutów ($p < 0,001$).

Oceniono także wyniki zmian w obrazach MRI. W czasie 6-letniego okresu obserwacji 26,6% chorych na RRMS wykazało stabilizację choroby na podstawie oceny obrazów T1-Gd zależnych MRI, natomiast w ocenie obrazów T2-zależnych MRI było to 20,3% chorych.

Analiza progresji choroby wykazała, iż w czasie 6 letniego okresu obserwacji progresję do SPMS odnotowano u 31,5% chorych na RRMS. Tymczasem po 16 latach obserwacji progresję do SPMS zarejestrowano u 43,8% chorych (mediana czasu do progresji choroby do SPMS wynosiła 17,35 lat), a progresję do SPMS lub osiągnięcie co najmniej 6-punktowego wyniku w skali EDSS stwierdzono u 57,3% chorych. Ponadto, w badaniu *Bencsik 2006* wykazano, iż terapia IFN beta-1b istotnie statystycznie obniża wskaźnik progresji, dlatego uznano, że IFN beta-1b znacząco spowalnia progresję choroby.

Analizowano również brak nowych rzutów choroby. W czasie 6 lat obserwacji wykazano, że 7,4% chorych pozostaje wolnych od nawrotu choroby. Natomiast w czasie powyżej 6 lat odsetek ten wyniósł 35,7%.

W ramach analizowanych wyników dotyczących stopnia niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS odnotowano wzrost wyniku względem wartości początkowych u chorych na RRMS (istotność statystyczną $p = 0,016$ przedstawiono jedynie w badaniu *Bencsik 2006*). Ponadto, oceniono, iż po leczeniu IFN beta-1b (mediana 8,9 lat) u 45,8% chorych wykazano 6-punktowy wynik w skali EDSS, który rozumiany jest jako potrzeba okresowej lub jednostronnej pomocy podczas chodzenia (medianę czasu do osiągnięcia 6-punktowego wyniku u chorych na RRMS obliczono na 16,05 lat).

Ostatnią kategorią badanych punktów końcowych była ocena aktywności choroby mierzonej za pomocą złożonej skali oceny czynności w stwardnieniu rozsianym. Po 16 latach obserwacji mediana wyniku w skali MSFC wyniosła -0,468.

10.3. Ocena bezpieczeństwa IFN beta-1b

Ocena bezpieczeństwa interferonu beta-1b została wykonana na podstawie wyników z 3 długoterminowych badań obserwacyjnych: *Fernandez 2012* [83], *Patti 2006* [91] oraz *LTF* (publikacja *Reder 2010* [93]) dla okresu leczenia wynoszącego powyżej 5 lat.

Analizę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 16 lat obserwacji (badanie *LTF*);
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie powyżej 6 lat leczenia (badanie *Fernandez 2012*);
- ⊕ najczęściej odnotowane zdarzenia niepożądane w czasie 6 lat leczenia (badanie *Patti 2006*).

Wyniki przedstawiono w podrozdziałach zamieszczonych poniżej.

10.3.1. Zdarzenia niepożądane u chorych, którzy przyjmowali IFN beta-1b w okresie obserwacji wynoszącym 16 lat

W ramach badania retrospektywnego *LTF* (publikacja *Reder 2010*) najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, które odnotowano u chorych, którzy przyjmowali IFN beta-1b nieprzerwanie w czasie ostatnich 2 z 16 lat: reakcje w miejscu podania, które wystąpiły u 81,2% chorych, depresja zarejestrowana u 42,0% uczestników oraz objawy grypopodobne u 31,9% chorych.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 54.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie ostatnich 2 z 16 lat obserwacji na podstawie badania *LTF* (publikacja *Reder 2010*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia (mediana) [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
				n (%)	N
<i>LTF (Reder 2010)</i>	Reakcje w miejscu podania	16*	7,9 **	56 (81,2)	69
	Depresja [^]			29 (42,0)	69
	Objawy grypopodobne			22 (31,9)	69
	Ból głowy			19 (27,5)	69
	Złe samopoczucie			16 (23,2)	69
	Gorączka			15 (21,7)	69

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	Okres leczenia (mediana) [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
				n (%)	N
	Ból mięśni			15 (21,7)	69
	Wzrost poziomu transaminaz wątrobowych ^{^^}			7 (10,1)	69

*zdarzenia odnotowane w czasie ostatnich 2 z 16 lat okresu obserwacji;

**mediana okresu terapii IFN beta-1b została podana bez informacji o dawce leku;

[^]w badaniu dane dot. depresji uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D wskazujących na co najmniej umiarkowane odczuwanie przez chorego lęku lub depresji;

^{^^}zdefiniowany jako poziom transaminazy glutaminianowo-szczawiooctowej lub poziom transaminazy glutaminianowo-purynowej w surowicy przekraczający dwukrotnie górną granicę normy;

Źródło: opracowanie własne

10.3.2. Zdarzenia niepożądane

Autorzy badania obserwacyjnego *Fernandez 2012* ocenili, iż u większości chorych odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w trakcie trwania badania. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 75,6% chorych. Najczęstszymi zdarzeniami były ból w miejscu podania oraz zaczerwienienie w miejscu podania (po 51,2% uczestników). Rzadziej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: ból głowy (36,6% chorych), dreszcze (32,9% chorych), stan zapalny w miejscu podania (31,7% chorych) oraz ból mięśni i gorączka (odpowiednio 26,8% i 22,0% chorych).

W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 55.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie powyżej 6 lat leczenia IFN beta-1b na podstawie badania *Fernandez 2012*

Badanie	Punkt końcowy*		Okres obserwacji (SD) [lata]	Średni okres leczenia [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
					n (%)	N
<i>Fernandez 2012</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem		b/d	6,1 (5,8)	62 (75,6)	82
	Ból w miejscu podania	Ogółem			42 (51,2)	82
		Rzadko/czasami			27 (32,9)	
		Bardzo często/zawsze			15 (18,3)	
	Zaczerwienienie w miejscu podania	Ogółem			42 (51,2)	82
		Rzadko/czasami			27 (32,9)	
		Bardzo często/zawsze			20 (24,4)	
	Ból głowy	Ogółem			30 (36,6)	82
		Rzadko/czasami			21 (25,6)	
		Bardzo często/zawsze			9 (11,0)	

Badanie	Punkt końcowy*		Okres obserwacji (SD) [lata]	Średni okres leczenia [lata]	IFN beta-1b 250 µg s.c.	
					n (%)	N
	Dreszcze	Ogółem			27 (32,9)	82
		Rzadko/czasami			20 (24,4)	
		Bardzo często/zawsze			7 (8,5)	
	Stan zapalany w miejscu podania	Ogółem			26 (31,7)	82
		Rzadko/czasami			19 (23,2)	
		Bardzo często/zawsze			7 (8,5)	
	Ból mięśni	Ogółem			22 (26,8)	82
		Rzadko/czasami			15 (18,3)	
		Bardzo często/zawsze			7 (8,5)	
	Gorączka	Ogółem			18 (22,0)	82
		Rzadko/czasami			12 (14,6)	
		Często/zawsze			6 (7,3)	

*w powyższym zestawieniu przedstawiono jedynie dane dotyczące grupy chorych stosujących się do zaleceń terapii (ang. *adherent*), zrezygnowano z prezentowania wyników dla grupy chorych nieprzestrzegających terapii (ang. *non-adherent*), bowiem uznano, że dane odnoszące się do częstości zdarzeń niepożądanych w tej grupie chorych są mniej miarodajne;
Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w ramach badania *Patti 2006* ustalono, iż wśród jego uczestników najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były: objawy grypopodobne, gorączka, bóle głowy, reakcje w miejscu podania, zmęczenie, bóle mięśni, wzmożona spastyczność oraz depresja. W badaniu nie podano danych liczbowych przedstawiających częstość występowania wymienionych zdarzeń.

10.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa IFN beta-1b

Oceny bezpieczeństwa interferonu beta-1b dokonano na podstawie badań *Fernandez 2012*, *Patti 2006* oraz *LTF* (publikacja *Reder 2010*) dla okresu obserwacji dłuższego niż 5 lat.

Ponieważ w ramach analizy wykorzystano jedynie dane dla chorych przyjmujących IFN beta-1b podsumowanie oceny bezpieczeństwa przedstawiono w formie opisowej.

Jakość i wagę danych opublikowanych wymienionych badań oceniono według zaleceń GRADE [19].

Wnioskowanie na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa podlega ograniczeniu, ponieważ wszystkie 3 badania, są badaniami obserwacyjnymi, retrospektywnymi (w badaniu *Patti 2006* dodatkowo istnieje 3-letni prospektywny okres obserwacji). Dodatkowo, w badaniu

Fernandez 2012 nie przedstawiono opisu utraty chorych z badania, natomiast w badaniu *Patti 2006* odnaleziono liczne rozbieżności w odniesieniu do przedstawionych wyników. W związku z powyższym jakość danych z przedstawionych wyżej badań oceniono jako niską.

Waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Podsumowując, na podstawie dostępnych danych wykazano, iż we wszystkich analizowanych badaniach w okresie dłuższym niż 5 lat (maksymalnie 16 lat) odnotowano wystąpienie następujących zdarzeń niepożądanych: reakcje w miejscu podania, ból głowy, gorączka oraz ból mięśni. W publikacji *Reder 2010* do badania *LTF* oraz w badaniu *Patti 2006* raportowano również depresję oraz objawy grypopodobne. Dodatkowo, w poszczególnych badaniach odnotowano występowanie dreszczy i wzrostu poziomu transaminaz wątrobowych (badanie *LTF*) oraz zmęczenia (badanie *Patti 2006*).

10.5. Ocena skuteczności IFN beta w porównaniu z brakiem leczenia

Ocena skuteczność interferonów beta względem braku leczenia została wykonana na podstawie jednego długoterminowego badania obserwacyjnego *Trojano 2007* [96] dla okresu terapii wynoszącego maksymalnie 7 lat, w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ ocena niepełnosprawności za pomocą skali EDSS:
 - ⊕ czas do osiągnięcia 4- i 6-punktowego wyniku w skali EDSS;
- ⊕ ocena progresji choroby:
 - ⊕ czas do progresji choroby do postaci wtórnie postępującej.

Należy zaznaczyć, że w badaniu *Trojano 2007* w grupie badanej znajdowali się chorzy stosujący IFN beta-1b oraz IFN beta-1a. Chorzy leczeni interferonem beta-1b w dawce 250 µg stanowili 16,3% z grupy chorych liczącej 1 103 osób. Stąd też wyniki z tego badania uznano jedynie za dane uzupełniające.

Wyniki chorych leczonych IFN beta porównano z nieleczoną grupą kontrolną, która składała się z chorych na RRMS, którzy dobrowolnie odmówili leczenia immunomodulującego lub immunosupresyjnego (19%), planują zająć w ciążę (15%), mieli chorobę współistniejącą

która uniemożliwiała im stosowanie terapii immunomodulującej lub immunosupresyjnej (np. nowotwór, ciężka depresja) (23%), którzy z powodu zdarzeń niepożądanych (klinicznych i hematologicznych) przerwali leczenie immunomodulujące lub immunosupresyjne w ciągu pierwszych 3 do 6 tygodni (20%), mieli niską aktywność choroby (bez rzutów choroby w okresie ostatnich 2 lat oraz wynik EDSS poniżej 3,0 punktów) (23%).

Wyniki przedstawiono w podrozdziałach zamieszczonych poniżej.

10.5.1. Ocena niepełnosprawności za pomocą skali EDSS

W ramach badania *Trojano 2007* dokonano analizy czasu do osiągnięcia 4-punktowego oraz 6-punktowego wyniku w skali EDSS. Oba punkty końcowe oceniono od pierwszej wizyty oraz od urodzenia. W niniejszej analizie uwzględniono zarówno wyniki od pierwszej wizyty jak również wyniki od urodzenia. Zgodnie z poglądem przedstawionym przez autorów badania, wyniki od urodzenia mogą dostarczać bardziej trafnych wyników, bowiem dane liczone od pierwszej wizyty mogą być obciążone błędem, ze względu na fakt, iż chorzy, zależnie od nasilenia choroby, w różnym czasie zgłaszają się do jednostek leczących stwardnienie rozsiane.

W badaniu 4- i 6-punktowy wynik w skali EDSS zdefiniowano kolejno jako: ograniczoną zdolność do przebycia bez pomocy i odpoczynku około 500 metrów oraz zdolność do przebycia z jednostronnym wsparciem, bez odpoczynku odległości nie większej niż 100 metrów.

Wykazano istotną statystycznie przewagę IFN beta w stosunku do braku leczenia w przypadku wszystkich punktów końcowych.

Należy zauważyć, iż po wykonaniu przez autorów badania analizy wrażliwości uwzględniającej obecność czynników zakłócających, w odniesieniu do danych dotyczących czasu od pierwszej wizyty do osiągnięcia 4- i 6- punktowego wyniku w skali EDSS uzyskane parametry HR wskazały na przewagę IFN beta, jednak nie wykazały istotności statystycznej.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 56.

Czas do osiągnięcia 4- i 6-punktowego wyniku w skali EDSS na podstawie badania Trojano 2007*

Badanie	Okres obserwacji (mediana) [lata]	Okres leczenia [lata]	IFN beta**	Brak leczenia	N	HR (95%CI)	IS
Czas od pierwszej wizyty do osiągnięcia 4-punktowego wyniku w skali EDSS [lata]***							
Trojano 2007	5,7 (maks. 7)	maks. 7	7 [^]	5,3 [^]	1 246	0,70 (0,53; 0,94)	TAK
Czas od urodzenia do osiągnięcia 4-punktowego wyniku w skali EDSS [lata]***							
Trojano 2007	5,7 (maks. 7)	maks. 7	47,3 [^]	42,7 [^]	1 246	0,69 (0,52; 0,93)	TAK
Czas od pierwszej wizyty do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS [lata]***							
Trojano 2007	5,7 (maks. 7)	maks. 7	7 [^]	4,8 [^]	1 378	0,60 (0,38; 0,95)	TAK
Czas od urodzenia do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS [lata]***							
Trojano 2007	5,7 (maks. 7)	maks. 7	58,3 [^]	46,9 [^]	1 378	0,54 (0,34; 0,86)	TAK

*dodatkowo, w celu oceny siły wyników dotyczących czasu od pierwszej wizyty do osiągnięcia 4- i 6- punktowego wyniku w skali EDSS badacze przeprowadzili analizę wrażliwości, która uwzględniała obecność czynników zakłócających (istotne statystycznie różnice pomiędzy zmiennymi wyjściowymi porównywanych grup). Uzyskane wyniki parametru HR wskazały na przewagę IFN beta, jednak nie wykazały istotności statystycznej;

**udział w grupie badanej chorych stosujących IFN beta-1b 250 µg s.c. – 16,3% z grupy 1 103 chorych;

***dodatkowo podano, że 20,5% i 7,7% chorych w grupie IFN beta oraz ok. 28% i 12,4% chorych nieleczonych odpowiednio osiągnęło 4,0 lub 6,0 punktów w skali EDSS;

[^]w odniesieniu wskazanych wyników nie podano informacji odnośnie zastosowanej miary tendencji centralnej;

Źródło: opracowanie własne

10.5.2. Ocena progresji choroby

Badanie Trojano 2007 obejmowało również ocenę czasu od pierwszej wizyty oraz czasu od urodzenia chorego do progresji choroby do postaci wtórnie postępującej (SPMS).

Wykazano istotną statystycznie przewagę IFN beta nad brakiem leczenia w przypadku obu punktów końcowych.

Należy zauważyć, że w ramach analizy wrażliwości wykonanej przez autorów badania, która uwzględniła obecność czynników zakłócających, w odniesieniu do danych dotyczących

czasu od pierwszej wizyty do progresji choroby do SPMS uzyskane wyniki parametru HR wskazały na przewagę IFN beta, jednak nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 57.

Czas do progresja choroby do postaci wtórnie postępującej na podstawie badania Trojano 2007*

Badanie	Okres obserwacji (mediana) [lata]	Okres leczenia [lata]	IFN beta**	Brak leczenia	N	HR (95%CI)	IS
Czas od pierwszej wizyty do progresji choroby do SPMS [lata]**							
<i>Trojano 2007</i>	5,7 (maks. 7)	maks. 7	7 [^]	3,2 [^]	1 328	0,38 (0,24; 0,58)	TAK
Czas od urodzenia do progresji choroby do SPMS [lata]**							
<i>Trojano 2007</i>	5,7 (maks. 7)	maks. 7	45,7 [^]	37,0 [^]	1 328	0,36 (0,23; 0,56)	TAK

*dodatkowo, w celu oceny siły wyników dotyczących czasu od pierwszej wizyty do progresji choroby do SPMS badacze przeprowadzili analizę wrażliwości, która uwzględniała obecność czynników zakłócających (istotne statystycznie różnice pomiędzy zmiennymi wyjściowymi porównywanych grup). Uzyskane wyniki parametru HR wskazały na przewagę IFN beta, jednak wykazały istotności statystycznej;

**udział w grupie badanej chorych stosujących IFN beta-1b 250 µg s.c. – 16,3% z grupy 1 103 chorych;

**dodatkowo podano, że progresja wystąpiła u 8,0% chorych w grupie IFN beta oraz u 20,2% chorych nieleczonych;

[^]w odniesieniu wskazanych wyników nie podano informacji odnośnie zastosowanej miary tendencji centralnej;

Źródło: opracowanie własne

10.6. Podsumowanie skuteczności IFN beta w porównaniu z brakiem leczenia

Ocenę skuteczności interferonów beta względem braku leczenia przeprowadzono na podstawie badania *Trojano 2007*.

Jakość i wagę danych opublikowanych w wyżej wspomnianym badaniu oceniono według zaleceń GRADE [19].

Badanie *Trojano 2007* było badaniem prospektywnym, obserwacyjnym. Głównymi zidentyfikowanymi ograniczeniami tego badania były brak udokumentowania utraty chorych z badania, istotne statystycznie różnice pomiędzy zmiennymi wyjściowymi porównywanych grup, brak podziału wyników ze względu na zastosowaną interwencję oraz brak informacji odnośnie zastosowanej miary tendencji centralnej w przypadku niektórych wyników. W

związku z licznymi ograniczeniami jakość danych pochodzących z badania *Trojano 2007* została oceniona na bardzo niską.

Wagę punktów końcowych, w których oceniano wyniki niepełnosprawności w skali EDSS oceniono jako krytyczną, ponieważ są to główne punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia w stwardnieniu rozsianym, natomiast wagę punktów końcowych dotyczących progresji choroby oceniono jako wysoką.

Wyniki analizy w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych wskazują na znamienne statystycznie wyższą skuteczność interferonów beta względem braku leczenia w czasie maksymalnie 7 lat leczenia. Jednakże, przeprowadzona w badaniu analiza wrażliwości, która uwzględniła obecność czynników zakłócających (istotne statystycznie różnice pomiędzy zmiennymi wyjściowymi porównywanych grup) w odniesieniu do wyników dotyczących czasu od pierwszej wizyty do osiągnięcia 4- i 6- punktowego wyniku w skali EDSS oraz do progresji choroby do SPMS wykazała, iż uzyskane wyniki parametru HR wskazały na przewagę IFN beta, jednak nie były istotne statystycznie;

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych analizowanych w ramach oceny skuteczności IFN beta względem braku leczenia oraz ich ocenę w skali GRADE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58.

Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania interferonów beta względem braku leczenia u chorych na RRMS dla okresu leczenia wynoszącego maks. 7 lat

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH')	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla IFN beta (przewaga IFN beta)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla IFN beta (przewaga braku leczenia)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)		
Ocena niepełnosprawności za pomocą skali EDSS						
Czas od pierwszej wizyty do osiągnięcia 4-punktowego wyniku w skali EDSS [lata]	1 (n/d)	HR=0,70 (0,53; 0,94)	n/d	n/d	Bardzo niska	Krytyczna
Czas od urodzenia do osiągnięcia 4-punktowego wyniku w skali EDSS [lata]	1 (n/d)	HR=0,69 (0,52; 0,93)	n/d	n/d	Bardzo niska	Krytyczna
Czas od pierwszej wizyty do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS [lata]	1 (n/d)	HR=0,60 (0,38; 0,95)	n/d	n/d	Bardzo niska	Krytyczna
Czas od urodzenia do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS [lata]	1 (n/d)	HR=0,54 (0,34; 0,86)	n/d	n/d	Bardzo niska	Krytyczna

Punkt końcowy	Liczba badań (H/nH)	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla IFN beta (przewaga IFN beta)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla IFN beta (przewaga braku leczenia)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)		
Ocena progresji choroby						
Czas od pierwszej wizyty do progresji choroby do SPMS [lata]	1 (n/d)	HR=0,38 (0,24; 0,58)	n/d	n/d	Bardzo niska	Wysoka
Czas od urodzenia do progresji choroby do SPMS [lata]	1 (n/d)	HR=0,36 (0,23; 0,56)	n/d	n/d	Bardzo niska	Wysoka

*H oznacza homogeniczność wyników, nH oznacza brak homogeniczności wyników;

Źródło: opracowanie własne

11. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie 4 dokumentów:

- ⊕ *Charakterystyki Produktu Leczniczego Extavia[®]* [10];
- ⊕ Raportu Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z 2014 roku [82],
- ⊕ dokumentu zawierającego podsumowanie okresowych raportów bezpieczeństwa (PSUR SBR, ang. *Periodic Safety Update Report Summary Bridging Report*) wydanego w 2012 roku [92];
- ⊕ dokumentu wydanego przez FDA w 2012 roku [84].

11.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystyce Produktu Leczniczego Extavia[®]

Na początku leczenia często występują działania niepożądane, które zwykle przemijają. Najczęściej obserwowano zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikających głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały często po podaniu produktu leczniczego Extavia[®]. Zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste wiązały się w istotnym stopniu z leczeniem produktem leczniczym Extavia[®] w dawce 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) [10].

Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki w celu poprawy tolerancji produktu leczniczego Extavia[®]. Częstość występowania objawów grypopodobnych można także zmniejszyć przez podanie niesteroidowych przeciwzapalnych produktów leczniczych. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć przez zastosowanie automatycznego wstrzykiwacza [10].

W poniższych tabelach do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiedni termin MedDRA [10].

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane zebrane z raportów z badań klinicznych (Tabela 59, zdarzenia niepożądane oraz odchylenia w badaniach laboratoryjnych) i badań po wprowadzeniu produktu do obrotu (Tabela 60, częstość występowania - jeśli znana – na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych (bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$, bardzo rzadko $\geq 1/10\ 000$)] Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Extavia® w leczeniu stwardnienia rozsianego dotyczy ograniczonej liczby pacjentów, a więc działania niepożądane występujące bardzo rzadko mogły nie zostać zaobserwowane [10].

Tabela 59.

Zdarzenia niepożądane i odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych o częstości występowania $\geq 10\%$ i odpowiadający im odsetek po stosowaniu placebo; działania niepożądane znacząco związane z leczeniem $< 10\%$ oparte na raportach z badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów Zdarzenie niepożądane i odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych	Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego
	Extavia® 250 mikrogramów (Placebo) n=124 (n=123)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie	14% (13%)
Ropień	1% (6%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Zmniejszenie liczby limfocytów ($< 1500/\text{mm}^3$) #	82% (67%)
Zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilii ($< 1500/\text{mm}^3$) # *	18% (5%)
Zmniejszenie liczby leukocytów ($< 3000/\text{mm}^3$) # *	16% (4%)
Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	14% (11%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi ($< 55 \text{ mg/dl}$) #	15% (13%)
Zaburzenia psychiczne	
Depresja	25% (24%)
Lęk	15% (13%)
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy	84% (77%)
Zawroty głowy	35% (28%)
Bezsenność	31% (33%)
Migrena	12% (7%)
Parestezje	19% (21%)
Zaburzenia oka	
Zapalenie spojówek	12% (10%)

Klasyfikacja układów i narządów Zdarzenie niepożądane i odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych	Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozlanego
	Extavia® 250 mikrogramów (Placebo) n=124 (n=123)
Zaburzenia widzenia	7% (4%)
Zaburzenia ucha i błędnika	
Ból ucha	16% (15%)
Zaburzenia serca	
Uczucie kołatania serca *	8% (2%)
Zaburzenia naczyniowe	
Rozszerzenie naczyń	18% (17%)
Nadciśnienie tętnicze	7% (2%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Zapalenie zatok	36% (26%)
Wzmoczony kaszel	31% (23%)
Duszność *	8% (2%)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	35% (29%)
Zaparcia	24% (18%)
Nudności	48% (49%)
Wymioty	21% (19%)
Ból w jamie brzusznej	32% (24%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT> 5-krotna wartość wyjściowa)#*	19% (6%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT> 5-krotna wartość wyjściowa) #*	4% (0%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Zaburzenia skórne	6% (8%)
Wysypka	27% (32%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Wzmoczone napięcie	26% (24%)
Bóle mięśniowe *	44% (28%)
Nużliwość mięśni	13% (10%)
Ból pleców	36% (37%)
Ból kończyny	0% (0%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Białko w moczu (> 1+)#	5% (3%)
Częste oddawanie moczu	3% (5%)
Nietrzymanie moczu	2% (1%)

Klasyfikacja układów i narządów Zdarzenie niepożądane i odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych	Ustępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego
	Extavia® 250 mikrogramów (Placebo) n=124 (n=123)
Nagłe parcie na pęcherz	4% (2%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bolesne miesiączkowanie	18% (11%)
Zaburzenia miesiączkowania *	17% (8%)
Krwotok maciczny	15% (8%)
Impotencja	2% (1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (różne rodzaje) *,**	85% (37%)
Martwica w miejscu wstrzyknięcia *	5% (0%)
Zespół objawów grypopodobnych *,***	52% (48%)
Gorączka *	59% (41%)
Ból	52% (48%)
Ból w klatce piersiowej	15% (15%)
Obrzęki obwodowe	7% (8%)
Oslabienie *	49% (35%)
Dreszcze *	46% (19%)
Potliwość *	23% (11%)
Złe samopoczucie *	15% (3%)

Do opisu niektórych działań niepożądanych, ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiednie terminy MedDRA.

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych

*Znacząco związane ze stosowaniem produktu leczniczego Extavia® w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego, $p < 0,05$

**Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (różne rodzaje) obejmuje wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia, tj. następujące stany: krwotok w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, guz w miejscu wstrzyknięcia, martwica w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia oraz atrofia w miejscu wstrzyknięcia

***„Zespół objawów grypopodobnych” oznacza objawy grypy i (lub) połączenie co najmniej dwóch następujących zdarzeń niepożądanych: gorączka, dreszcze, ból mięśni, złe samopoczucie, potliwość;
Źródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Extavia®

Tabela 60.

Działania niepożądane produktu leczniczego zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu (częstości – jeśli znane – wyznaczono na podstawie zbiorczych danych z badania klinicznego n=1 093)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznaną
---------------------------------	----------------------------------	--	--	--	-------------------

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbędnie często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Niedokrwistość	Małopłytkowość	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	Reakcje anafilaktyczne	Zespół przesączenia włósniczkowego w istniejącej wcześniej gammopatii monoklonalnej
Zaburzenia endokrynologiczne	-	Niedoczynność tarczycy	-	Nadczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi	Jadłowstręt	-
Zaburzenia psychiczne	-	Stan splątania	Próby samobójcze, chwiejność emocjonalna	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	-	Drgawki	-	-
Zaburzenia serca	-	Tachykardia	-	Kardiomiopatia	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	-	Skurcz oskrzeli	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	-	-	Zapalenie trzustki	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zapalenie wątroby	Uszkodzenie wątroby (w tym zapalenie wątroby), niewydolność wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Pokrzywka, świąd, łysienie	Zmiana zabarwienia skóry	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Ból mięśniowy	-	-	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	Krwotok miesiączkowy	-	-	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Extavia®

11.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Raporcie Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC)

Na stronie EMA odnaleziono dokument z dnia 24.02.2014 roku przedstawiający rekomendacje PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dotyczące m.in. bezpieczeństwa produktów zawierających interferon beta-1b oraz interferon beta-1a [82].

PRAC zaleca by mikroangiopatie zakrzepowe zaklasyfikować jako ważne ryzyko zidentyfikowane i ująć je w dokumencie zawierającym plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. *The Risk Management Plan*). Mikroangiopatie zakrzepowe w odniesieniu do zdarzeń takich jak zakrzepowa płamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy powinny znaleźć się również pod ścisłą kontrolą w przyszłych raportach PSUR.

Ponadto, PRAC wskazał, iż informacje dotyczące ryzyka wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowych powinny zależeć się w ulotkach informacyjnych dla chorych oraz w Charakterystykach Produktów Leczniczych leków zawierających interferon beta, w tym produktu Extavia®.

11.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w zbiorczym raporcie bezpieczeństwa (PSUR SBR)

Analizę bezpieczeństwa IFN beta-1b (Betaferon®, Extavia®) w analizowanej populacji chorych uzupełniono o dane zawarte w zbiorczym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR SBR, ang. *Periodic Safety Update Report Summary Bridging Report*) obejmującym 5 okresów sprawozdawczych (od 23 lipca 2007 roku do 30 kwietnia 2012 roku), w tym bieżący okres sprawozdawczy, który obejmuje dane od 24 lipca 2011 roku, do 30 kwietnia 2012 roku. Ponieważ preparat zawierający IFN beta-1b został zarejestrowany po raz pierwszy w 1993 roku jako Betaferon® (w przypadku Extavii® jest to rok 2008), obecnie nie występuje konieczność raportowania bezpieczeństwa częściej niż co 3 lata. Aktualne informacje pochodzą z raportu wydanego 22 maja 2012 roku, natomiast kolejny raport przewidywany jest dla danych z okresu do 27 lipca 2015 roku [92].

Ekspozycji na IFN beta-1b zostało poddanych łącznie w trakcie 5 okresów sprawozdawczych 472 955 chorych w przeliczeniu na pacjentolata, w tym 30 122 chorych w przeliczeniu na

pacjentolata w przypadku Extavii®. W bieżącym okresie sprawozdawczym ekspozycja na IFN beta-1b w przeliczeniu na pacjentolata wynosiła 8 586 w przypadku Extavii® oraz 62 420 w przypadku Betaferonu®, co łącznie dało 71 006 pacjentolat ekspozycji na lek. Liczba chorych stosujących IFN beta-1b w bieżącym okresie sprawozdawczym nie biorących udziału w badaniach klinicznych finansowanych przez producenta wynosiła około 10 447 chorych. Skumulowana ekspozycja na IFN beta-1b od momentu jego zarejestrowania wynosiła około 1 304 116 pacjentolat [92].

W okresie zbiorczym analizy odnotowano łącznie 7 959 medycznie potwierdzonych zdarzeń niepożądanych, w tym 4 245 określonych jako ciężkie. Natomiast 5 652 zdarzenia określono jako spontanicznie raportowane [92].

W aktualnym okresie sprawozdawczym odnotowano 1 926 medycznie potwierdzonych zdarzeń niepożądanych, z czego 1 216 stanowiło zdarzenia spontanicznie raportowane. Skumulowana liczba medycznie potwierdzonych zdarzeń niepożądanych od momentu zarejestrowania IFN beta-1b wynosiła 63 043 zdarzenia [92].

W bieżącym okresie sprawozdawczym nie odnotowano żadnych nowych zdarzeń, które mogłyby wpłynąć na zmianę profilu bezpieczeństwa lub regulacji działań minimalizacji ryzyka. Nie odnotowano zmian w częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz w ich specyfikacji [92].

Autorzy raportu biorąc po uwagę dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa IFN beta-1b określili stosunek korzyści do ryzyka jako korzystny [92].

11.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

Na stronie FDA odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa dwóch preparatów zawierających interferon beta-1b w dawce 250 µg – Extavii® z 2012 roku oraz Betaseronu® z 2012 roku. Ze względu na fakt, że obydwa leki zawierają tę samą substancję czynną poniższy opis opracowano na podstawie dokumentu FDA z 2012 roku dotyczącego produktu leczniczego Extavia® [84].

W dokumencie zamieszczono informację, że najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem interferonu beta-1b w dawce 250 µg (co najmniej 2% częściej występujące w porównaniu do PLC) obejmują: limfopenię, neutropenię, leukopenię, limfadenopatię, ból głowy, bezsenność, zaburzenia koordynacji, nadciśnienie tętnicze,

duszności, ból brzucha, wzrost poziomu enzymów wątrobowych, wysypkę, zaburzenia skórne, wzmożone napięcie mięśni, ból mięśni, nagłe parcie na mocz, krwawienia maciczne, impotencję, reakcje w miejscu podania, osłabienie, zespół objawów grypopodobnych, bóle, gorączkę, dreszcze, obrzęk obwodowy, bóle w klatce piersiowej, apatię oraz martwicę w miejscu podania. Informacja opracowana została na podstawie analizy 1 407 chorych z SM stosujących IFN beta-1b, w tym 1 261 chorych stosujących lek powyżej 1 roku [84].

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do interwencji medycznej (tj. przerwanie stosowania IFN beta-1b, modyfikacja stosowanej dawki leku, konieczność wprowadzenia leczenia wspomagającego związanego z wystąpieniem działań niepożądanych) były: depresja, zespół objawów grypopodobnych, reakcje w miejscu podania, leukopenia, wzrost poziomu enzymów wątrobowych, osłabienie, wzmożone napięcie mięśni oraz miastenia [84].

Immunogenność

W przypadku analizowanej substancji występuje ryzyko powstawania immunogenności związanej z wprowadzaniem do organizmu białek leczniczych, jednak w oparciu o dostępne informacje nieznanym jest związek między tworzeniem się przeciwciał neutralizujących, a skutecznością i bezpieczeństwem interferonu beta-1b [84].

Uszkodzenie wątroby oraz tarczycy

Odnotowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby podczas stosowania IFN beta-1b, jednak nie udowodniono bezpośredniego wpływu leku na czynność wątroby z uwagi na równoczesne przyjmowanie innych leków oraz występowanie współistniejących schorzeń. W związku z potencjalnym ryzykiem wpływu hepatotoksycznego IFN beta-1b w powiązaniu z innymi lekami o właściwościach hepatotoksycznych oraz innych produktach tj. alkohol, zaleca się monitorowanie funkcji oraz objawów uszkodzenia wątroby przez wykonywanie testów wątrobowych. W przypadku znacznego podwyższenia poziomu transaminaz wątrobowych lub wystąpienia objawów klinicznych tj. żółtaczka należy rozważyć przerwanie stosowania IFN beta-1b [84].

Rekomenduje się wykonywanie testów czynnościowych tarczycy co 6 miesięcy u chorych z dysfunkcjami tego narządu w wywiadzie oraz w przypadku specjalnych wskazań klinicznych [84].

Kobiety w trakcie ciąży oraz w okresie karmienia piersią

Nie odnaleziono rzetelnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania IFN beta-1b podczas ciąży. Jednakże ponieważ odnotowano wypadki poronienia podczas badania dotyczącego stosowania interferonu beta-1b, jego stosowanie podczas ciąży powinno być warunkowo dozwolone tylko jeśli potencjalne korzyści dla chorej i dla płodu przewyższają ryzyko stosowania leku [84].

Nie znaleziono badań, które informowałyby o obecności IFN beta-1b w mleku kobiety karmiącej. Ponieważ wiele substancji leczniczych przenika do mleka kobiet karmiących oraz z powodu możliwego wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, zaleca się przerwanie karmienia piersią lub stosowania leku w zależności od konieczności stosowania leku z uwagi na wystąpienie potencjalnych działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt [84].

Dzieci oraz ludzie starsi

Nie określono profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności IFN beta-1b u dzieci oraz u osób powyżej 65 roku życia [84].

12. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ nie odnaleziono badań eksperymentalnych dotyczących bezpośredniego porównania IFN beta-1b względem braku leczenia; modyfikującego przebieg choroby po uprzedniej długotrwałej skutecznej terapii;
- ⊗ większość badań uwzględnionych w niniejszej analizie było jedno- lub dwuramiennymi badaniami obserwacyjnymi;
- ⊗ wyniki w badaniach *Fernandez 2012* oraz *Hernandez 2013* przedstawiono dla grup bez podziału ze względu na postać SM. Odsetek chorych z RRMS w tych badaniach wynosił odpowiednio 78,3% oraz 83,9%;
- ⊗ brak podziału wyników ze względu na zastosowaną interwencję w badaniach *Hernandez 2013*, *Siger 2011* oraz *Trojano 2007*;
- ⊗ nie odnotowano utraty chorych z badania *Hernandez 2013*, *Fernandez 2012*, *Siger 2011* oraz *Trojano 2007*;
- ⊗ rozbieżność wyników oraz brak jednoznacznych danych dotyczących liczebności chorych w odniesieniu do niektórych punktów końcowych w badaniu *Patti 2006*;
- ⊗ w części badań wystąpił problem z jasnym określeniem okresu leczenia oraz okresu obserwacji, a także z brakiem miar rozrzutu dla niektórych wyników (badania *Bencsik 2006*, *Hernandez 2013*, *Patti 2006*, *LTF*);
- ⊗ w badaniu *Knobler 1993* nie przedstawiono opisu randomizacji, jak i jednoznacznej informacji dotyczącej długości okresu obserwacji. Chorzy otrzymywali przez pierwsze 24 tygodnie różne dawki IFN beta-1b, a po 3 latach terapii odstąpiono od zaślepienia;
- ⊗ w badaniu *Trojano 2007* zidentyfikowano istotne statystycznie różnice pomiędzy zmiennymi wyjściowymi porównywanych grup oraz brak informacji odnośnie zastosowanej miary tendencji centralnej w przypadku niektórych wyników.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono ocenę długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących długookresową skuteczność (powyżej 5 lat) względem przerwania leczenia bo długotrwałej skutecznej terapii. W związku z powyższym podstawę analizy stanowiły: badanie jednoramienne *Siger 2011* dotyczące wpływu przerwania długotrwałej skutecznej terapii (maksymalnie 36 m-cy) na efekty zdrowotne u chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego oraz badania jednoramienne (lub pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo IFN beta-1b w czasie dłuższym niż 5 lat.

Ocena skuteczności

W badaniu *Siger 2011* uczestniczyli chorzy, którzy stosowali interferony beta w czasie udziału w Programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego (pierwsza linia), a następnie pomimo skuteczności terapii została ona przerwana. W badaniu tym wykazano, że w czasie trwania terapii (maksymalnie 36 m-cy) nie odnotowano znamiennej statystycznie progresji niepełnosprawności ocenianej za pomocą skali EDSS. Natomiast już w czasie 6 miesięcy od przerwania terapii nastąpiło gwałtowne pogorszenie stopnia niepełnosprawności, które było istotne statystycznie i pogłębiało się z czasem. W badaniu wykazano również, że roczna częstość rzutów zwiększyła się po przerwaniu terapii, z największym pogorszeniem w czasie pierwszych 6 miesięcy. U ponad 65% chorych po zakończeniu terapii nastąpił rzut choroby, 32% chorych miało dwa rzuty a około 10% trzy rzuty choroby w okresie obserwacji. Ponadto u prawie 5% chorych nastąpiła progresja choroby do postaci wtórnie postępującej.

W odniesieniu do wyników uzyskiwanych z badań dotyczących długookresowej skuteczności terapii wykazano, że interferon beta-1b cechuje się długookresową skutecznością. Istotnym jest, że roczna częstość rzutów w czasie około 6 lat terapii zmniejszyła się znamienne statystycznie, a dodatkowo dla okresu obserwacji wynoszącego 16 lat również wykazano zmniejszenie rocznej częstości rzutów przy czym brak jest informacji odnośnie istotności statystycznej różnicy. W odniesieniu do wyników dla rocznej częstości rzutów uzyskiwanych w badaniu *Siger 2011*, należy wnioskować, że skuteczność interferonu w długotrwałym obniżaniu częstości rzutów jest udowodniona.

W czasie trwania badań nastąpiło pogorszenie wyniku w skali EDSS, jednak mediana zmiany wyniku w czasie 16 lat wynosiła 2,5 punktu, podczas gdy w badaniu *Siger 2011* pogorszenie o 1,45 punktu nastąpiło w niespełna 3 lata. Należy mieć na uwadze, że stopniowe pogarszanie wyników jest związane z postępującym charakterem choroby oraz faktem, iż dostępne terapie jedynie modyfikują jej przebieg i nie prowadzą do pełnego zahamowania jej progresji. W związku z powyższym istotnym jest ocena czasu bez znaczącej niepełnosprawności, jaki zyskują chorzy stosując leki modyfikujące przebieg choroby. O skuteczności interferonu może świadczyć fakt, iż pomimo występowania progresji choroby do postaci wtórnie postępującej, czy zwiększenia u części chorych wyniku do 6 punktów w skali EDSS, mediana czasu do wystąpienia tych zdarzeń była bardzo długa i wynosiła około 16 do 17 lat.

W badaniu *LTF*, w którym okres obserwacji wynosił 21 lat, analizowano również częstość występowania zgonów. Wystąpiły one u 17,7% chorych. Spośród nich 73% było związanych z SM, 18% nie było związanych z SM, a w przypadku pozostałych nie określono związku z chorobą.

W badaniach analizowano również jakość życia chorych. Ze względu na dychotomiczny charakter zmiennych i brak grupy odniesienia interpretacja wyników jest utrudniona. Odnośnie danych dotyczących jakości życia ocenianej w skali PRIMUS, wykazano że uzyskiwane wyniki są w dużej mierze zależne od czasu trwania choroby oraz wieku chorego. Istotnym jest, że wyniki uzyskiwane przez chorych były stosunkowo wysokie i wynosiły od 14,6 do 19,2 punktów na 22 punkty możliwe do uzyskania. Analizowano również wyniki w podziale na podgrupy ze względu na nasilenie niepełnosprawności w skali EDSS. U chorych z wynikiem od 0 do 3,5 punktu jakość życia oceniano na prawie 19 punktów, z kolei u chorych z wynikiem powyżej 5 punktów - już tylko na 8,4 punktu. Wskazuje to jednoznacznie jak istotnym dla jakości życia chorego jest utrzymanie jak najmniejszego poziomu niepełnosprawności. Z pomocą skali PRIMUS oceniano również ograniczenie sprawności chorych. Uzyskiwane wyniki, podobnie jak w przypadku jakości życia, wskazują, że ograniczenia sprawności zwiększają się wraz z czasem, jednak należy odnotować, że w 38 punktowej skali (gdzie wyższy wynik oznacza większe ograniczenia) uzyskiwane wyniki nie przekraczały 10 punktów. Jedynie u chorych z wynikiem EDSS powyżej 5 punktów wynik wynosił ponad 20 punktów.

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EuroQol oraz skali VAS również wykazała, że wyniki uzyskiwane przez chorych są stosunkowo dobre (odpowiednio 6,9 i 71,7

punktów). Samoocena stanu zdrowia przez chorych wskazała, że w czasie terapii poprawa nastąpiła u prawie 22% chorych, brak zmian w ogólnym stanie zdrowia u 62% chorych, a pogorszenie jedynie u 15% chorych.

W jednym z badań ocenie poddano również wyniki uzyskiwane w skali SF-36. Wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy chorych w wyniku EDSS poniżej 3 punktów oraz od 3 do 6 punktów. W pierwszej grupie spośród 100 możliwych do uzyskania punktów ogólna ocena jakości życia w wymiarze fizycznym wyniosła średnio 67,2 punktu. Ogólna ocena jakości życia psychicznego była nieznacznie niższa i wynosiła 63,7 punktu. Najniższe wyniki wskazywano w zakresie poczucia witalności (jedynie 49,2 punktu) oraz ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (56,7 punktu). W podgrupie chorych z wyższym stopniem niepełnosprawności uzyskiwane wyniki były znacznie gorsze i wynosiły odpowiednio 47,3 i 57,9 punktu dla ogólnej oceny jakości życia w wymiarze fizycznym i ogólnej oceny jakości życia psychicznego.

Odniesienie wyników dotyczących jakości życia do tych jakie uzyskiwane są w przypadku przerwania terapii nie jest możliwe, ponieważ dane takie nie były oceniane w badaniu *Siger 2011*. Analiza dostępnych danych dla długookresowej terapii pozwala jednak twierdzić, że odnotowane wyniki w różnych skalach wskazują na stosunkowo wysokie oceny, z tendencją do pogarszania się z czasem oraz stopniem nasilenia niepełnosprawności. Jak wspomniano powyżej nie jest możliwe całkowite zahamowanie postępu choroby w związku z czym uzyskane wyniki wydają się być zadawalające.

Do analizy jako uzupełnienie danych włączono również badanie *Trojano 2007*, w którym porównywano długookresowe zastosowanie różnych terapii, w tym interferonu beta-1b, względem braku terapii (nie można jednoznacznie określić czy chorzy byli uprzednio długotrwanie skutecznie leczeni, jednak mediana liczby rzutów w czasie ostatniego roku wynosiła zero). W badaniu tym wykazano istotną statystycznie przewagę terapii modyfikujących przebieg choroby w odniesieniu do zmiany oceny niepełnosprawności w skali EDSS oraz oceny progresji choroby od urodzenia chorych. Wyniki od pierwszej wizyty również wskazywały na znamienne przewagę terapii, jednak ze względu na metodykę po uwzględnieniu różnic w wartościach wyjściowych oraz czynników zakłócających wynik nie był istotny statystycznie, jednak wskazywał na numeryczną przewagę terapii modyfikujących przebieg choroby. Mając na uwadze rozbieżności w uzyskiwanych wynikach, dane z tego badania stanowiły jedynie uzupełnienie analizy.

Ocena bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone, ze względu na trudności odnośnie raportowania zdarzeń niepożądanych w tak długich okresach obserwacji, szczególności w przypadku braku ciągłego monitorowania terapii w badaniu *LTF*.

We wszystkich badaniach, w których analizowano dane odnośnie bezpieczeństwa raportowano występowanie reakcji w miejscu podania, bólu głowy, gorączki oraz bólu mięśni. W poszczególnych badaniach odnotowywano również występowanie takich zaburzeń jak: depresja oraz objawy grypopodobne, dreszcze i wzrost poziomu transaminaz wątrobowych czy zmęczenie.

Ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących oceny bezpieczeństwa w badaniach, na podstawie których przeprowadzoną analizę główną zdecydowano o wykonaniu uzupełniającej analizy bezpieczeństwa. Na jej podstawie można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Extavia®, jednak należy zwrócić uwagę na zdarzenia/działania niepożądane charakterystyczne dla tej grupy leków, takie jak bóle mięśniowe i bóle głowy, zaburzenia ze strony krwi i układu chłonnego (głównie niedokrwistość i małopłytkowość), reakcje w miejscu podania, zespół objawów grypopodobnych czy wzrost poziomu enzymów wątrobowych.

Należy podkreślić, że autorzy raportu *PSUR SBR* na podstawie analizy danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa IFN beta-1b określili stosunek korzyści do ryzyka jako korzystny.

Wnioski

Na podstawie przedstawionych danych można wnioskować o długookresowej skuteczności interferonu beta-1b w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Dane odnośnie skuteczności były dostępne z badań o maksymalnym okresie obserwacji wynoszącym 21 lat. Wyniki uzyskiwane przez chorych były stosunkowo dobre, a czas to wystąpienia znaczącego pogorszenia objawów bardzo długi. Mając na uwadze, jak gwałtowna progresja choroby następuje po przerwaniu terapii, uzasadnionym wydaje się być kontynuowanie terapii w ramach programu lekowego w okresie dłuższym niż 60 miesięcy.

Na podstawie danych z badań klinicznych oraz raportu *PSUR SBR* analizującego dane odnośnie bezpieczeństwa interferonu beta-1b w długim okresie czasu zarówno w oparciu o dane z badań klinicznych jak również dane raportowane w ramach praktyki klinicznej można

wnioskować o udowodnionym, akceptowalnym profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

14. Dyskusja

Wyniki analiz przeprowadzonych na potrzeby niniejszego opracowania wskazują na potwierdzoną skuteczność interferonu beta-1b oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji (powyżej 5 lat).

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe dotyczące niepełnosprawności ocenianej za pomocą skali EDSS oraz rocznej częstości rzutów oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną, ponieważ są one istotne klinicznie i są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. Waga pozostałych punktów końcowych została oceniona jako wysoka. Wagę punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa oceniono na krytyczną, z uwagi na fakt, iż mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa interwencji.

Jakość wyników uzyskanych na podstawie badań obserwacyjnych oceniono na niską (badania *Trojano 2007* na bardzo niską), natomiast w odniesieniu do badania randomizowanego na średnią. Kluczowymi przyczynami obniżenia oceny jakości wyników z badań obserwacyjnych były ograniczenia w metodyce badań takie jak możliwość wykorzystania jedynie wyników dotyczących pojedynczego ramienia, brak udokumentowania utraty chorych z badania, brak danych dotyczących liczebności grup w ramach niektórych punktów końcowych, niejasności związane z okresem obserwacji oraz leczenia, czy brak miar rozrzutu dla części wyników. Dodatkowo, w przypadku badań *Siger 2011* oraz *Trojano 2007* należy wymienić również brak podziału wyników ze względu na zastosowaną interwencję.

Z kolei obniżona ocena jakości badania randomizowanego *Knobler 1993* wynika z braku opisu randomizacji, rezygnacji z zaślepienia po pierwszych 3 latach terapii, stosowania u chorych różnych dawek IFN beta-1b przez pierwsze 24 tygodnie badania, czy braku jednoznacznej informacji dotyczącej okresu obserwacji.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach obserwacyjnych oraz jednym badaniu randomizowanym.

Jakość badań zgodnie z GRADE została oceniona jako niska, jednak wynika to z podejścia GRADE do oceny badań obserwacyjnych. Mając jednak na uwadze, iż poszukiwano badań z bardzo długim okresem obserwacji należało się spodziewać, że będą to głównie lub tylko badania obserwacyjne, gdyż badania randomizowane o tak długim okresie obserwacji są rzadkością. W związku z tym mając na uwadze ograniczenia metodologiczne badań wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako średnią.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono przede wszystkim badania obserwacyjne, dla których wykorzystano wyniki z pojedynczych ramion. Ponadto nie we wszystkich badaniach uczestniczyli wyłącznie chorzy na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego, aczkolwiek należy zauważyć, że we wszystkich badaniach stanowili oni od 78,3% do 100% uczestników. W związku z powyższym badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeglądu systematycznego dotyczącego opracowań wtórnych odnaleziono łącznie 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy.

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych można wnioskować o udowodnionej długotrwałej (w okresie dłuższym niż 5 lat) skuteczności klinicznej. Natomiast nie zaprezentowano w nich żadnych danych dotyczących oceny długookresowego bezpieczeństwa. Należy jednak podkreślić, że długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa IFN beta nie była celem odnalezionych opracowań.

Przeprowadzono również przegląd zakończonych (nieopublikowanych), trwających i planowanych badań klinicznych. Zidentyfikowano jedno badanie zakończone, w odniesieniu do którego uznano, że do chwili obecnej jego wyniki nie zostały opublikowane. Na podstawie dostępnych informacji nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie czy badanie to spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy, jednakże należy zaznaczyć, że jego uwzględnienie mogłoby wpłynąć na zmianę wyników otrzymanych na podstawie aktualnie dostępnych danych.

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Extavia® w okresie obserwacji dłuższym niż 5 lat. Analizę przeprowadzono na podstawie najlepszych aktualnie dostępnych dowodów, które potwierdziły długookresową skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji.

Co więcej, w badaniu *Siger 2011* udowodniono, iż przerwanie terapii interferonem beta (w tym IFN beta-1b) skutkuje istotnym statystycznie wzrostem niepełnosprawności (mierzonej za pomocą skali EDSS) we wszystkich okresach po zaniechaniu leczenia (od 6 do 36 miesięcy). A także istotnym statystycznie wzrostem rocznej częstości rzutów w czasie pierwszych 6 mies., 12 - 24 mies., 24 - 36 mies. oraz 34 mies. po jego przerwaniu. Przy czym największy wzrost rocznej częstości rzutów następuje w czasie pierwszych 6 miesięcy po przerwaniu stosowania IFN beta. Uzyskane na podstawie tego badania wyniki potwierdzają zasadność długookresowego stosowania interferonu beta u chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Istotnym jest również fakt, że badanie to w znacznym stopniu odzwierciedla polską praktykę kliniczną leczenia stwardnienia rozsianego.

Na celowość terapii IFN beta (w tym IFN beta-1b) trwającej dłużej niż 5 lat wskazuje również opinia Prezesa AOTM z 2013 roku „w sprawie zasadności przedłużenia okresu stosowania interferonu beta w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu czasu”, w której uznaje za zasadne przedłużenie wspomnianego okresu. W opinii wskazano na takie korzyści ze stosowania interferonu beta-1b w długim okresie czasu jak statystycznie istotne niższe ryzyko progresji RRMS do postaci SPMS w porównaniu do grupy bez aktywnego leczenia oraz opóźnienie tej progresji w grupie chorych dłużej leczonych IFN beta-1b. W odniesieniu do długoterminowego bezpieczeństwa wskazano na brak nowych, czy nieprzewidzianych zdarzeń niepożądanych, niż te znane z badań rejestracyjnych. Dodatkowo wskazano na stanowiska innych instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych, których większość wskazuje, iż terapia lekami takimi jak INF beta-1b powinna trwać tak długo jak długo wykazuje ona skuteczność i jest dobrze tolerowana. Zbieżny pogląd przedstawiono w stanowisku eksperckim²⁰, w którym wśród argumentów popierających zastosowanie interferonów beta powyżej 5 lat u dorosłych chorych wskazano hamowanie postępu objawów choroby, zmniejszenie ryzyka zgonu, zmniejszenie aktywności rzutowej choroby oraz zmniejszenie ryzyka postępu niesprawności, bezpieczeństwo długoterminowej terapii, czy zwiększenie przewidywanego czasu przeżycia [42].

Na podstawie wyżej przedstawionych informacji stosowanie interferonu beta-1b w okresie obserwacji dłuższym niż 5 lat zdaje się być nie tylko zasadnym, ale również niezbędnym z etycznego punktu widzenia. Jak wykazano, wieloletnia terapia stosowana w leczeniu postaci

²⁰ stanowisko eksperckie zostało przedstawione w ramach Opinii Prezesa AOTM z 2013 r.

rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego umożliwia choremu poprawę jakości życia związanej m.in. ze zmniejszeniem aktywności rzutowej choroby, obniżeniem ryzyka postępu niepełnosprawności, czy poprawą sprawności ruchowej. Jest to choroba nieuleczalna, dlatego głównym celem terapii jest modyfikacja i hamowanie jej postępu. Efekt ten, jak wykazano, nie jest utrzymywany po przerwaniu terapii. Dlatego ważnym jest, by chorzy mogli ją kontynuować tak długo, jak długo terapia ta jest skuteczna.

15. Załączniki

15.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 61.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla interferonu beta-1b w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
An Observational 20-year, Cross-sectional, Long-term Follow up of the Patient Cohort Enrolled in the Pivotal Study of Betaseron® (Interferon Beta-1b) in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis	NCT01031459	Zakończone, nieopublikowane	Bayer	Obserwacyjne, przekrojowe, długookresowe, jednoramienne	Ocena stanu chorych, którzy brali udział w badaniu randomizowanym po 20 latach od daty randomizacji	Styczeń 2010	Grudzień 2010
A Multi-Center, Randomized, Single-Blind, Parallel Group Study to Compare the Efficacy, Tolerability and Safety, of Copaxone® to That of High Dose Interferon (Betaseron® or Rebif®) in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis Patients	NCT00202995	Zakończone na etapie rekrutacji chorych	Teva Pharmaceutical Industries	RCT, pojedynczo zaślepienie	Porównanie częstości występowania rzutów pomiędzy chorymi, którzy kontynuowali terapię interferonem a tymi, którzy zmienili terapię na octan glatirameru	Lipiec 2004	Październik 2007

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 31.03.2014 r.

15.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 62.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak (rozdział 3)
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak (rozdział 3.4)
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Nie (nie dotyczy niniejszego opracowania – jako komparator wybrano brak leczenia)
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak (rozdziały 7.4, 7.8, 15.5)
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak (rozdziały 7.3)
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak (rozdziały 8-10)

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak (rozdział 7.4.3)
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak (rozdziały 15.3, 15.4)
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak (rozdziały 7.3, 7.4, 15.6)
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak (rozdział 15.5)
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak (rozdział 15.5)
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak (rozdział 15.5)
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak (rozdział 15.5)
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak (rozdział 15.5)
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak (rozdział 15.5)
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak (rozdział 15.5)
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak (rozdział 15.5)
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak (rozdziały 8-10)

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak (rozdział 11)

Źródło: opracowanie własne

15.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 63.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #2 dodatkowo tn, dla #6 dodatkowo pt**
#1	("Multiple sclerosis" OR "Relapsing remitting" OR "Relapsing-remitting" OR "Remittent progressive" OR "Remittent-progressive" OR "Progressive relapsing" OR "Progressive-relapsing" OR "chronic progressive" OR "disseminated sclerosis" OR "Insular sclerosis" OR "Sclerosis multiplex" OR RRMS OR PRMS)	3 520	59 852	72 381
#2	("interferon beta-1b" OR "beta-1b interferon" OR "beta1b interferon" OR "beta-1b Interferon" OR "Interferon, beta-1b" OR "Interferon, beta-1b" OR "Interferon-beta1b" OR "Interferon beta1b" OR "β 1b interferon" OR "β1b interferon" OR "β 1b Interferon" OR "Interferon, β-1b" OR "Interferon, β 1b" OR "Interferon-β 1b" OR "β-1b Interferon" OR "Interferon β 1b" OR "β 1b IFN" OR "β1b IFN" OR "β-1b IFN" OR "β 1b IFN" OR "IFN, β-1b" OR "IFN, β 1b" OR "IFN-β 1b" OR "beta-1b IFN" OR "beta-1b IFN" OR "IFN, beta-1b" OR "IFN, beta-1b" OR "IFN-beta1b" OR "IFN beta1b" OR "beta1b IFN" OR "beta-1b IFN" OR "IFN β 1b" OR Betaferon OR extavia)	201	1 441	2 276

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #2 dodatkowo tn, dla #6 dodatkowo pt**
#3	("systematic review" OR "literature review" OR "literature search" OR "systematic overview" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR systematic*)	n/d	327 619	364 085
#4	#1 AND #2 AND #3	188	36	52

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL 175 (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 2, Other Reviews 1, Methods Studies 2, Health Technology Assessment 2 oraz Economic Evaluations 6 (I etap);

**ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, ab-abstrakt, kw-słowa kluczowe, tn-nazwa handlowa leku, pt-typ publikacji;

Data wyszukiwania: 31.03.2014

Źródło: opracowanie własne

Tabela 64.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #2 dodatkowo tn, dla #6 dodatkowo pt**
#1	("Multiple sclerosis" OR "Relapsing remitting" OR "Relapsing-remitting" OR "Remittent progressive" OR "Remittent-progressive" OR "Secondary progressive" OR "Secondary-progressive" OR "Primary Progressive" OR "Primary-Progressive" OR "Progressive relapsing" OR "Progressive-relapsing" OR "chronic progressive" OR "disseminated sclerosis" OR "Insular sclerosis" OR "Sclerosis multiplex" OR RRMS OR SPMS OR PPMS OR PRMS)	59 585	3 887	70 008
#2	("interferon beta-1b" OR "beta-1b interferon" OR "beta1b interferon" OR "beta-1b Interferon" OR "beta-1b Interferon" OR "Interferon, beta-1b" OR "Interferon, beta-1b" OR "Interferon-beta1b" OR "Interferon beta1b" OR "β 1b interferon" OR "β1b interferon" OR "β 1b Interferon" OR "Interferon, β-1b" OR "Interferon, β 1b" OR "Interferon-β 1b" OR "β-1b Interferon" OR "Interferon β 1b" OR "β 1b IFN" OR "β1b IFN" OR "β-1b IFN" OR "β 1b IFN" OR "IFN, β-1b" OR "IFN, β 1b" OR "IFN-β 1b" OR "beta-1b IFN" OR "beta-1b IFN" OR "IFN, beta-1b" OR "IFN, beta-1b" OR "IFN-beta1b" OR "IFN beta1b" OR "beta1b IFN" OR "beta-1b IFN" OR "IFN β 1b" OR Betaferon OR extavia)	1 436	231	2 226

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #2 dodatkowo tn, dla #6 dodatkowo pt**
#3	(study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*)	10 240 426	n/d	9 728 210
#4	#1 AND #2 AND #3	871	217	1 141

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL 179 (II etap), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 14, Other Reviews 7, Methods Studies 2, Health Technology Assessment 3 oraz Economic Evaluations 12 (I etap);

**ti-tytuł, ot-tytuł oryginalny, ab-abstrakt, kw-słowa kluczowe, tn-nazwa handlowa leku, pt-typ publikacji;

Data wyszukiwania: 31.03.2014

Źródło: opracowanie własne

15.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 65.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	("interferon beta" OR extavia) AND "multiple sclerosis"	81
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/document_library_search.jsp&mid=	("interferon beta" OR extavia) AND "multiple sclerosis"	293
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	("interferon beta" OR extavia) AND "multiple sclerosis"	34
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	("interferon beta" OR extavia) AND "multiple sclerosis"	220
URPLW MiPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.URPLW MiPB.gov.pl/	extavia	0
	interferon beta	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa;

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 31.03.2014 r.

15.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Bencsik 2006 [79]	
METODYKA	
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne Przydział chorych do grupy: n/d; Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 5/8; Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 8 (22,2%) z 36 chorych, w tym 2 (5,6%) chorych przerwało leczenie jedynie na okres ciąży i powróciło do niego po urodzeniu dziecka, 2 (5,6%) chorych utracono z powodu progresji choroby do przewlekłej postaci wtórnie postępującej, 2 (5,6%) chorych utracono z powodu nieprzestrzegania zaleceń, 1 (2,8%) chorego utracono w wyniku zgonu, spowodowanego przyczyną niezwiązaną ze stwardnieniem rozlanym (zapalenie pęcherzyka żółciowego powiązane z perforacją) oraz 1 (2,8%) chorego utracono z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych tj. utrzymującej się gorączki, objawów grypopochodnych, bólu mięśniowego; Klasyfikacja AOTM: IVC; Sponsor: Hungarian Health Insurance Organization; Liczba ośrodków: b/d; Okres obserwacji: 6 lat; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 18-50 r.ż.; ⊕ postać kliniczna RRMS lub RPMS*; ⊕ postać SM definiowana klinicznie i laboratoryjnie lub klinicznie według kryteriów Posera; ⊕ co najmniej 2 rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat lub co najmniej 1 rzut choroby połączony z objawami mózdzkowymi; ⊕ wyniki w skali EDSS w zakresie 0-5,5. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ b/d. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (IFN beta-1b)
Liczba chorych	28
Mężczyźni, n (%)	6 (21,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]	43,5 (7,9)
Kliniczna postać RRMS, n (%)	28 (100)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	6,3 (4,3)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS, średnia (SD)	1,8 (1,2)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: interferon beta-1b podawany zgodnie z zaleceniami Amerykańskiej Akademii Neurologicznej (ang. <i>American Academy of Neurology</i>) oraz Węgierskiego Komitetu Neurologicznego (ang.</p>	

Bencsik 2006 [79]

Hungarian Neurology Committee) przez okres 6 lat;

PUNKTY KOŃCOWE

Uwzględnione punkty końcowe:

- ⊕ ocena skuteczności: zmiana rocznej częstości rzutów, zmiana wyniku w skali EDSS oraz zmiana wskaźnika progresji po 6 latach leczenia IFN beta-1b;

Nieuwzględnione punkty końcowe:

- ⊕ ocena skuteczności: zmiana rocznej częstości rzutów, zmiana wyniku w skali EDSS oraz zmiana wskaźnika progresji w czasie pierwszych 5 lat leczenia IFN beta-1b (wyniki dla lat 1 do 5).

* w wynikach badania nie uwzględniono danych dotyczących chorych na postać RPMS;

Źródło: opracowanie własne

Fernandez 2012 [83]		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, przekrojowe, wieloośrodkowe Przydział chorych do grupy: chorzy kolejno włączani do badania przez 5 miesięcy (październik 2008 – luty 2009) na podstawie kolejności zgłaszania się na wizytę do lekarza w 13 ośrodkach na terenie Hiszpanii; Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 8/8; Opis utraty chorych z badania: n/d; Klasyfikacja AOTM: IVC; Sponsor: Quimica Farmaceutica Bayer S. Land RPS Research Iberica; Liczba ośrodków: 13 (Hiszpania); Okres obserwacji: średnia (SD) długość okresu leczenia wynosiła 5,3 (4,5) lat; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☒ rozpoznanie CIS, RRMS lub SPMS; ☒ stosowanie IFN beta-1b w zalecanych dawkach przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania; ☒ pobieranie leków ze szpitalnej apteki; ☒ zgłaszanie się na wizyty kontrolne w trakcie trwania badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☒ b/d. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (IFN beta-1b)*	
Liczba chorych	120	
Wiek, średnia (SD) [lata]	41,2 (11,2)	
Kliniczna postać SM, n (%)	RRMS	94 (78,3)
	SPMS	22 (18,3)
	CIS	4 (3,3)
Wiek w momencie wystąpienia pierwszego rzutu choroby, średnia (SD) [lata]	29,5 (9,1)	
Wiek w momencie rozpoznania, średnia (SD) [lata]	32,2 (9,8)	
Czas od wystąpienia ostatniego rzutu choroby, średnia (SD) [lata]	3,1 (3,5)	
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,7 (2,1)	
Występowanie objawów w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	Niepokój/depresja	26 (21,7)
	Ciągłe zmęczenie	56 (46,7)
Występowanie chorób współistniejących w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	38 (31,7)	

<i>Fernandez 2012 [83]</i>
INTERWENCJA
<p>Interwencja badana: interferon beta-1b w dawce 250 µg s.c. podawany co drugi dzień, w czasie co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem oraz podczas trwania badania. 85,8% chorych samodzielnie dokonywało wstrzykiwania, w tym 91,7% chorych używało pompy iniekcyjnej. Wszyscy chorzy zostali przeszkoleni przez pielęgniarkę. 52,9% chorych regularnie prowadziło dokumentację dotyczącą wstrzykiwania.</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ocena bezpieczeństwa IFN beta-1b w dawce 250 µg s.c. – wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie chorych przestrzegających zaleceń terapii (ang. <i>adherent</i>). <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ocena bezpieczeństwa IFN beta-1b w dawce 250 µg s.c. – wyniki dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie chorych nieprzestrzegających terapii (ang. <i>non-adherent</i>); ⊕ ocena dot. stosowania się chorych do terapii IFN (ang. <i>adherence</i>).

*w badaniu grupa badana podzielona została na chorych stosujących się do zaleceń terapii (ang. *adherent*) – 82 (68,3%) osoby oraz na chorych nieprzestrzegających terapii (ang. *non-adherent*) – 38 (31,7%) osób, w analizie uwzględniono jedynie wyniki dla grupy stosującej się do zaleceń terapii, jednak dane demograficzne w badaniu zostały przedstawione ogółem dla wszystkich chorych;

Źródło: opracowanie własne

Hernandez 2013 [88]		
METODYKA		
<p>Badanie przekrojowe, epidemiologiczne, wieloośrodkowe Przydział chorych do grupy: chorzy kolejno włączani do badania przez 7 miesięcy otrzymujący IFN beta-1b przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania; Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 8/8; Opis utraty chorych z badania: b/d; Klasyfikacja AOTM: IVC; Sponsor: Novartis Farmaceutica, S.A.; Liczba ośrodków: b/d (Hiszpania); Okres obserwacji: średnia (SD) długość okresu leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby wynosiła 5,5 (3,8) lat; Analiza statystyczna: b/d.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ rozpoznanie RRMS lub SPMS; ⊕ stosowanie IFN beta-1b przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania; ⊕ zdolność do wypełnienia kwestionariusza PRIMUS. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ brak przypisania chorego do postaci RRMS lub SPMS leczonego IFN beta-1b przez okres co najmniej 6 miesięcy; ⊕ nieprawidłowe wypełnienie kwestionariusza PRIMUS. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (IFN beta-1b)*	
Liczba chorych	261	
Mężczyźni, n (%)	101 (38,7)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	41,7 (10,3)	
Kliniczna postać SM, n (%)	RRMS	219 (83,9)
	SPMS	42 (16,1)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów, średnia (SD) [lata]	9,7 (7,7)	
Czas od rozpoznania SM, średnia (SD) [lata]	Ogółem**	7,6 (5,8)
	RRMS	6,9 (5,2)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS, średnia (SD)	Ogółem**	2,6 (1,75)
	RRMS	2,1 (1,4)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: leki modyfikujące przebieg choroby, większość chorych w badaniu było leczonych IFN beta-1b, który był podawany wg zaleceń neurologów prowadzących podczas rutynowych wizyt chorego. Chorzy stosowali również octan glatirameru oraz natalizumab.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p>		

Hernandez 2013 [88]

- ▣ ocena jakości życia oraz ograniczenia sprawności z wykorzystaniem kwestionariusza PRIMUS u chorych na SM zdiagnozowanych dłużej niż 5 lat;
- ▣ ocena jakości życia oraz ograniczenia sprawności z wykorzystaniem kwestionariusza PRIMUS w podziale ze względu na wynik w skali EDSS (bez względu na okres od diagnozy choroby);
- ▣ ocena jakości życia oraz ograniczenia sprawności z wykorzystaniem kwestionariusza PRIMUS w podgrupie chorych na RRMS w podziale ze względu na wiek;
- ▣ ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EuroQoL w podgrupie chorych na RRMS;
- ▣ ocena jakości życia z wykorzystaniem skali VAS w podgrupie chorych na RRMS;

Nieuwzględnione punkty końcowe:

- ▣ ocena jakości życia oraz ograniczenia sprawności z wykorzystaniem kwestionariusza PRIMUS u chorych na SM zdiagnozowanych krócej niż 5 lat;
- ▣ ocena jakości życia oraz ograniczenia sprawności z wykorzystaniem kwestionariusza PRIMUS w podgrupie chorych na SPMS;
- ▣ ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EuroQoL w podgrupie chorych na SPMS oraz w podziane ze względu na wynik w skali EDSS;
- ▣ ocena jakości życia z wykorzystaniem skali VAS w podgrupie chorych na SPMS oraz w podziane ze względu na wynik w skali EDSS;

*udział chorych w grupie badanej stosującej IFN beta-1b wynosił 87,9%, chorzy stosowali również GLA (6,4%) oraz NAT (3,0%), IFN beta-1b był lekiem początkowego wyboru u 95,4% chorych;

**dane dla chorych ogółem chorych na RRMS oraz SPMS;

Źródło: opracowanie własne

Knobler 1993 [89]

METODYKA

Badanie pilotażowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, maskowane, wieloośrodkowe, kontynuowane jako badanie otwarte (uwzględniono dane jedynie z fazy otwartej badania)

Opis metody randomizacji: nie; jednak w badaniu zawarta jest informacja, że początkowo chorych podzielono na 5 grup po 6 chorych (4 grupy IFN beta-1b, 1 grupa PLC), następnie po 24 tygodniach chorzy zostali powtórnie zrandomizowani: chorzy wcześniej otrzymujący IFN beta w różnych dawkach zostali przydzieleni do grupy otrzymującej IFN beta-1b w dawce 8 MIU, natomiast chorzy otrzymujący PLC w dalszym ciągu otrzymywali PLC, po 3 latach trwania badania wszyscy chorzy mogli kontynuować leczenie w badaniu otwartym, otrzymując IFN beta-1b w dawce 8 MIU;

Zaślepienie: podwójne

Opis metody zaślepienia: zarówno chorzy, jak i badacze nie byli świadomi dawki początkowej leku przypisanej do chorego oraz przydziału do grup. Po przerwaniu zaślepienia, okazało się, że chorzy, którym wstrzykiwano roztwór w dawce 0,5 ml otrzymywali lek w dawce 0,8, 4 lub 16 MIU, natomiast chorzy, którym wstrzykiwano roztwór w dawce 1,0 ml otrzymywali lek w dawce 8 MIU lub PLC. W każdym ośrodku testy neurologiczne oraz ocenę kliniczną rzutów dokonywał 1 zaślepiiony neurolog, natomiast drugi niezależny neurolog dokonywał oceny testów laboratoryjnych dotyczących wyników hematologicznych, funkcji nerek i wątroby w celu identyfikacji zdarzeń niepożądanych;

Maskowanie: tak,

zarówno badany lek, jak i placebo nie różniły się wyglądem, dzięki temu, że placebo stanowiła surowica ludzkich albumin krwi. Fiolki z lekiem posiadały etykiety aż do momentu dostarczenia do szpitalnych aptek, gdzie zostały usuwane przed podaniem choremu;

Opis utraty chorych z badania: tak, ogółem utracono 1 chorego z badania z powodu ujawnienia dawki leku;

Skala Jadad: 3/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki opracowane dla wszystkich chorych randomizowanych

Klasyfikacja AOTM: II A;

Sponsor: w momencie rozpoczęcia badania – Triton Biosciences Inc., Alameda CA, następnie – Berlex Laboratories Inc.;

Liczba ośrodków: 3 (Stany Zjednoczone);

Okres obserwacji: co najmniej 6 lat, w tym przez pierwsze 24 tyg. badania chorzy zrandomizowani do grup otrzymujących różne dawki leku oraz PLC, następnie między 24 tyg. a 3 latami badania chorzy, którzy zostali powtórnie zrandomizowani do grup otrzymywali lek w dawce 8 MIU lub PLC, po upływie 3 lat chorzy uczestniczyli w fazie otwartej badania;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊕ co najmniej 2 potwierdzone rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat przed rozpoczęciem badania;
- ⊕ stan remisji w momencie rozpoczęcia badania;
- ⊕ wyniki w skali EDSS w przedziale 0-5,5 punktów.

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ b/d.

Dane demograficzne*

Parametr	Grupa badana (IFN beta-1b, 0,8 MIU)	Grupa badana (IFN beta-1b, 4 MIU)	Grupa badana (IFN beta-1b, 8 MIU)	Grupa badana (IFN beta-1b, 16 MIU)	Grupa kontrolna (PLC)
Liczba chorych	6	6	6	6	7
Mężczyźni, n (%)	2 (33,3)	4 (66,7)	4 (66,7)	4 (66,7)	2 (28,6)
Wiek, średnia [lata]	34,3	38,4	35,4	35,7	34,5
Kliniczna postać RRMS, n (%)	31 (100)				

Knobler 1993 [89]					
Czas trwania choroby, średnia [lata]	6,2	8,2	4,2	7,3	7,0
Wiek w momencie rozpoczęcia choroby, średnia [lata]	28,2	30,3	31,3	28,5	27,7
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS, średnia	2,8	4,0	2,7	2,9	3,1
Wynik w skali NRS (ang. <i>Neurologic Rating Scale</i>), średnia	77,8	69,5	81,3	77,3	77,3
Liczba rzutów choroby w czasie ostatnich 2 lat, średnia	2,7	3,3	4,0	2,0	2,3
INTERWENCJA					
<p>Interwencja badana: interferon beta-1b w różnych dawkach s.c. trzy razy w tygodniu: Przez pierwsze 24 tygodnie chorzy przydzieleni do równolicznych (n=6) grup przyjmowali IFN beta-1b w dawkach 0,8 MIU, 4 MIU, 8 MIU lub 16 MIU. Następnie u wszystkich chorych z grupy badanej dawki IFN beta-1b zostały zmienione na dawkę 8 MIU bez wiedzy chorego, aż do zakończenia 3-letniego czasu trwania fazy randomizowanej badania. Po upływie 3 lat chorzy mogli dalej otrzymywać lek w dawce 8 MIU w fazie otwartej badania;</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane przez cały okres trwania fazy randomizowanej badania wszystkim chorym w tej grupie,</p> <p>Leki wspomagające: w przypadku wystąpienia rzutów choroby, chorzy mogli być dodatkowo leczeni dożylnie ACTH, metyloprednizonem lub prednizonem podawanym doustnie nie dłużej niż przez 28 dni.</p>					
PUNKTY KOŃCOWE					
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena skuteczności po 6 latach leczenia IFN beta-1b; <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena skuteczności poniżej 6 lat leczenia (wyniki dla lat 1 do 5); ▪ ocena bezpieczeństwa – wyniki zdarzeń w pierwszych 3 latach badania. 					

*dane demograficzne dla wszystkich chorych uczestniczących w I fazie badania z randomizacją. Ponieważ analizowane wyniki dotyczą wszystkich chorych leczonych IFN beta-1b w dawce 8 MIU w fazie otwartej badania, niezależnie od początkowej dawki leku, przedstawiono dane początkowe dla wszystkich grup;

Źródło: opracowanie własne

Patti 2006 [91]		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne zaprojektowane jako retrospektywne (pierwsze 3 lata) oraz prospektywne (kolejne 3 lata), przeprowadzone w grupach równoległych, otwarte (nie uwzględniono danych dla grupy otrzymującej IFN beta-1a)</p> <p>Przydział chorych do grup: chorzy kolejno przydzielani do grup w 2 ośrodkach we Włoszech;</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 8/8;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, z grupy badanej utracono łącznie 10 (15,6%) chorych, w tym 6 (9,4%) chorych zmieniło rodzaj stosowanej terapii z powodu znacznej progresji choroby oraz przerwało leczenie w trakcie pierwszych 2 lat badania oraz 4 (6,3%) chorych utracono z powodu znacznej częstości występowania zdarzeń niepożądanych;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIIIE;</p> <p>Sponsor: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych;</p> <p>Liczba ośrodków: 2 (Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: 6 lat;</p> <p>Analiza statystyczna: b/d</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▣ rozpoznanie RRMS według kryteriów Posera; ▣ stan zdrowia stabilny klinicznie przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▣ stosowanie leków immunosupresyjnych w wywiadzie. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (IFN beta-1b)	
Liczba chorych	64	
Mężczyźni, n (%)	26 (40,6)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,62 (7,69)	
Kliniczna postać RRMS, n (%)	64 (100)	
Czas trwania choroby^	Średnia (SD) [lata]	5,85 (6,31)
	<2 lat, n (%)	10 (18,2)
	2-10 lat, n (%)	24 (43,6)
	>10 lat, n (%)	21 (38,2)
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, średnia (SD) [lata]	31,67 (7,68)	
Wiek w momencie rozpoznania, średnia (SD) [lata]	30,00 (8,18)	
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS*	Średnia (SD)	2,37 (1,00)
	<1,5, n (%)	16 (29,1)
	2,0-2,5, n (%)	24 (43,6)
	3,0-3,5, n (%)	10 (18,2)
	4	5 (9,1)

<i>Patti 2006 [91]</i>	
Liczba rzutów choroby w czasie ostatnich 2 lat, średnia	1,31
INTERWENCJA	
Interwencja badana: interferon beta-1b w dawce 250 µg s.c. podawany co drugi dzień;	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena skuteczności – zmiana rocznej częstości rzutów, zmiana wyniku w skali EDSS, zmiany w obrazach MRI, progresja choroby po 6 latach leczenia IFN beta-1b; ▪ ocena bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 6 lat leczenia IFN beta-1b. <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena skuteczności – zmiana rocznej częstości rzutów, zmiana wyniku w skali EDSS, zmiany w obrazach MRI, progresja choroby w czasie pierwszych 5 lat (wyniki dla lat od 1 do 5); ▪ ocena bezpieczeństwa – częstość występowania przeciwciał neutralizujących w czasie 6 lat leczenia IFN beta-1b. 	

*dane dotyczące czasu trwania choroby oraz stopnia niepełnosprawności w skali EDSS w przeliczeniu na 55 chorych. W badaniu nie podano przyczyny uwzględnienia mniejszej liczby chorych niż populacja badana;

Źródło: opracowanie własne

Badanie LTF (publikacje Ebers 2009 [80], Ebers 2010 [81], Goodin 2012a [86], Goodin 2012b [87], Reder 2010 [93])	
METODYKA	
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Przydział chorych do grup: chorzy przydzielani do grup zgodnie z udziałem w grupach w badaniu pierwotnym - randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym, międzynarodowym z grupą równoległą i grupą placebo, prowadzonym w 11 ośrodkach badawczych w Ameryce Północnej [98, 148];</p> <p>Skala NOS: Dobór próby: * Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ***</p> <p>Skala NICE: 7/8</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak;</p> <p><u>Podczas 16-letniego okresu obserwacji¹:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▣ ogółem utracono z badania 112 (30,1%) chorych, w tym 68 (18,3%) chorych odmówiło udziału w badaniu, a 44 (11,8%) chorych nie zostało zidentyfikowanych; ▣ w grupie badanej utracono łącznie 28 (22,6%) chorych, w tym 15 (12,1%) chorych odmówiło udziału w badaniu, a 13 (10,5%) chorych nie została zidentyfikowana; <p><u>Podczas 21-letniego okresu obserwacji²:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▣ ogółem utracono z badania 87 (23,4%) chorych, w tym 81 (21,8%) chorych zmarło, a 6 (1,6%) chorych nie zostało zidentyfikowanych; ▣ w grupie badanej utracono łącznie 24 (19,4%) chorych, w tym 22 (17,7%) chorych zmarło, a 2 (1,6%) chorych nie zostało zidentyfikowanych. <p>Klasyfikacja AOTM: IVC;</p> <p>Sponsor: Bayer Schering Pharma AG^{1,2}</p> <p>Liczba ośrodków: 11 (Stany Zjednoczone, Kanada)^{1,2}</p> <p>Okres obserwacji: mediana całkowitego okresu obserwacji wyniosła 21,1 lat², czas trwania leczenia był dostępny wyłącznie dla okresu obserwacji równego 16 lat i wynosił średnio 9,2 (4,9) lat³.</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia do badania pierwotnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▣ 18-50 lat; ▣ rozpoznanie RRMS; ▣ wynik w skali EDSS poniżej 5,5 punktów; ▣ co najmniej dwa rzuty choroby w czasie 2 lat przed udziałem w badaniu; ▣ stabilny stan kliniczny co najmniej na 30 dni przed udziałem w badaniu; ▣ brak stosowania ACTH lub prednizonu co najmniej na 30 dni przed udziałem w badaniu; <p>Kryteria wykluczenia do badania pierwotnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▣ uprzednie stosowanie azatiopryny lub cyklofosfamidu. 	
Dane demograficzne ⁴	
Parametr	Grupa badana (IFN beta-1b) ⁵
Liczba chorych	96
Mężczyźni, n (%)	32 (33,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]	35,0 (6,9)
Kliniczna postać RRMS, n (%)	96 (100)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,99 (1,34)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS $\geq 3,0$, n (%)	52 (54,2)
Czas od wystąpienia objawów choroby,	8,19 (5,72)

Badanie LTF (publikacje <i>Ebers 2009</i> [80], <i>Ebers 2010</i> [81], <i>Goodin 2012a</i> [86], <i>Goodin 2012b</i> [87], <i>Reder 2010</i> [93])	
średnia (SD) [lata]	
Czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia badania, średnia (SD) [lata]	b/d
Wynik w skali MSSS, średnia (SD)	4,34 (2,13)
Nasilenie choroby mierzone w obrazie T2-zależnym MRI, średnia (SD) [mm ³]	1847,14 (1590,06)
Liczba rzutów choroby w czasie ostatnich 2 lat, średnia (SD)	1,69 (0,87)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: interferon beta-1b s.c. w dawce 250 µg co drugi dzień przez średnio (SD) 3,3 (1,4) lat w czasie 5 lat trwania badania pierwotnego. Po zakończeniu badania pierwotnego chorzy mogli kontynuować leczenie. Przez okres 10-letniej obserwacji chorzy mogli stosować alternatywne formy terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby, mogli również zaprzestać stosowania IFN beta-1b w dowolnym momencie na dowolny okres czasu. Większość chorych stosowała IFN beta-1b w odpowiedniej dawce.</p>	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena skuteczności – wyniki dotyczące zgonów w czasie 16 i 21 lat oraz wyniki dotyczące niepełnosprawności i progresji choroby w czasie 16 lat w grupie IFN beta-1b w dawce 250 µg (<i>Ebers 2009</i>, <i>Ebers 2010</i>, <i>Goodin 2012a</i>, <i>Goodin 2012b</i>); ▪ ocena bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie ostatnich 2 z 16 lat obserwacji w grupie IFN beta-1b w dawce 250 µg (<i>Reder 2010</i>); <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena skuteczności – analiza przeżywalności IFN beta-1b vs PLC (<i>Goodin 2012a</i>); ▪ ocena skuteczności – wyniki dla grupy PLC oraz IFN beta-1b w dawce 50µg (<i>Ebers 2009</i>, <i>Ebers 2010</i>, <i>Goodin 2012a</i>, <i>Goodin 2012b</i>); ▪ ocena skuteczności – przyczyny zgonów bez podziału na zastosowaną interwencję (<i>Ebers 2009</i>); ▪ ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane w czasie ostatnich 2 z 16 lat obserwacji w grupie PLC, wyniki laboratoryjne, wyniki przeciwciał neutralizujących oraz wyniki obrazów MRI w odniesieniu do statusu przeciwciał neutralizujących w czasie badania pierwotnego (<i>Reder 2010</i>). 	

¹publikacje *Ebers 2009*, *Ebers 2010*, *Reder 2010*;

²publikacje *Goodin 2012a*, *Goodin 2012b*;

³okres leczenia oraz dane demograficzne na podstawie danych zawartych w publikacji *Goodin 2012a* oceniającego czas przeżycia chorych biorących udział w badaniu;

⁴badanie obejmowało 3 grupy, które podczas badania pierwotnego stosowały: IFN beta-1b w dawce 50 µg lub 250 µg lub placebo. Ponieważ IFN beta-1b w dawce 50 µg nie jest przedmiotem analizy, a grupa placebo w pierwszych latach terapii nie stosowała leków modyfikujących przebieg choroby, dlatego nie uwzględniono wyników dla tych dwóch grup;

⁵dane demograficzne na podstawie publikacji *Ebers 2010* dotyczą populacji analizowanej po 16-letnim okresie obserwacji. Populację ITT stanowiło 124 chorych, natomiast dane demograficzne opisane dla populacji LTF (n=96);

Źródło: opracowanie własne

Rice 1999* [94]		
METODYKA		
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne z historyczną grupą kontrolną**, wieloośrodkowe Przydział chorych do grup: zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych; Skala NOS: Dobór próby: * Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Skala NICE: 7/8 Opis utraty chorych z badania: tak, ogółem utracono 37 (31,6%) chorych, w tym 17 (14,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 14 (12,0%) chorych z wyboru chorego, 10 (8,5%) chorych z powodu postępu choroby, 3 (2,6%) chorych z powodu częstych rzutów choroby oraz 7 (6,0%) z innych przyczyn; Klasyfikacja AOTM: IIIC; Sponsor: Berlex Canada Inc.; Liczba ośrodków: 4 (Kanada); Okres obserwacji: średni czas trwania leczenia (SD) wynosił 5,5 (2,1) lat dla chorych z wynikiem EDSS<3,0 oraz 5,5 (2,0) lat dla chorych z wynikiem EDSS w zakresie 3,0-6,0. Analiza statystyczna: b/d</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia do badania pierwotnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ 18-50 lat; ✦ rozpoznanie RRMS; ✦ wynik w skali EDSS poniżej 6 punktów; ✦ co najmniej dwa rzuty choroby w czasie 2 lat przed udziałem w badaniu; <p>Kryteria wykluczenia do badania pierwotnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ uprzednie stosowanie azatiopryny lub cyklofosfamid. <p>Kryteria włączenia do badania Rice 1999:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ przyjęcie co najmniej raz IFN beta-1b w dawce 250µg podczas badania pierwotnego lub jego kontynuacji; ✦ postać kliniczna RRMS łącznie z przypadkami progresji choroby do postaci SPMS. <p>Kryteria wykluczenia do badania Rice 1999:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✦ b/d. 		
Dane demograficzne***		
Parametr	Grupa badana EDSS <3,0	Grupa badana EDSS 3,0-6,0
Liczba chorych	30	32
Mężczyźni, n (%)	6 (20,0)	11 (34,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]	42,0 (8,0)	42,5 (7,6)
Postać kliniczna SM, n (%)		
RRMS	29 (96,7)	27 (84,4)
SPMS	1 (3,3)	5 (15,6)
Czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia terapii IFN beta-1b, średnia (SD) [lata]	8,3 (5,2)	11,7 (5,5)
Czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia badania, średnia (SD) [lata]	13,7 (4,6)	16,8 (5,6)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS, średnia	1,6 (0,7)	4,2 (1,3)
W momencie rozpoczęcia badania		

Rice 1999* [94]			
(SD)	W momencie rozpoczęcia terapii IFN beta-1b	1,7 (0,9)	3,5 (1,6)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja w czasie badania pierwotnego: interferon beta-1b s.c. w dawce 250 µg co drugi dzień przez średnio (SD) 3,3 (1,4) lat.</p> <p>Interwencja w czasie badania Rice 1999:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w grupie chorych z wynikiem w skali EDSS <3,0: Interferon beta-1b w średniej dawce 7,6 (1,1) MIU s.c. podawany co drugi dzień; ▪ w grupie chorych z wynikiem w skali EDSS 3,0-6,0: Interferon beta-1b w średniej dawce 7,8 (0,7) MIU s.c. podawany co drugi dzień. 			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza SF-36 w podziale na podgrupy ze względu na wynik w skali EDSS: mniej niż 3,0 lub 3-6; <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza SF-36 w podziale na podgrupy ze względu na wynik w skali EDSS powyżej 6; ▪ ocena wpływu SM na status zatrudnienia, czas wolny oraz częstość hospitalizacji chorych. 			

*chorzy z badania *Rice 1999* oraz badania *LTF* pochodzą z tego samego badania randomizowanego [98, 148], jednak ze względu na różną metodykę, cel badania, czas przeprowadzenia i okres obserwacji analizowano je osobno;

**do grupy kontrolnej włączono chorych biorących udział w badaniu pierwotnym, a nigdy nieleczonych IFN beta-1b, jednak z powodu braku informacji dotyczących możliwości stosowania przez tych chorych innych terapii w leczeniu SM nie uwzględniono jej wyników w niniejszej analizie;

***chorzy w badaniu *Rice 1999* podzieleni byli na grupy w zależności od wyniku niepełnosprawności w skali EDSS (<3,0; 3,0-6,0; >6,0). W analizie nie uwzględniono danych dla grupy z wynikiem niepełnosprawności w skali EDSS>6,0 ponieważ średni czas stosowania IFN beta-1b był krótszy niż 5 lat, co jest niezgodne z założeniami niniejszej analizy;

Źródło: opracowanie własne

Siger 2011 [95]	
METODYKA	
<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe Przydział chorych do grupy: n/d; Skala NOS: Dobór próby: ** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: ** Skala NICE: 4/8; Opis utraty chorych z badania: b/d; Klasyfikacja AOTM: IVC; Sponsor: b/d; Liczba ośrodków: 1 (Łódź, Polska); Okres obserwacji: średni czas trwania leczenia wynosił 25 miesięcy (maks 36 mies.), natomiast średnia długość okresu obserwacji po zakończeniu leczenia wynosiła 34 miesiące (maks. 36 mies.); Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p=0,05$.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☒ zdiagnozowana postać RRMS; ☒ dobra odpowiedź kliniczna na terapię IFN beta. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☒ b/d. 	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (IFN beta)*
Liczba chorych	43
Mężczyźni, n (%)	14 (32,6)
Wiek, średnia [lata]	29
Kliniczna postać RRMS, n (%)	43 (100)
Czas trwania choroby, średnia [lata]	8,5
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS, średnia	1,22 (0,8)
Roczna częstość rzutów choroby w czasie ostatnich 2 lat, średnia (SD)**	1,10 (0,22)
INTERWENCJA	
<p>Interwencja badana: Interferon beta podawany przez 24 miesiące, zgodnie z warunkami refundacji przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostępne były trzy preparaty zawierające interferon beta:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☒ interferon beta-1b podawany podskórnym; ☒ interferon beta-1a podawany domięśniowo; ☒ interferon beta-1a podawany podskórnym. 	
PUNKTY KOŃCOWE	
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☒ ocena skuteczności IFN beta (w tym IFN beta-1b w dawce 250µg s.c.) w czasie leczenia oraz po przerwaniu leczenia – zmiana rocznej częstości rzutów, zmiana wyniku w skali EDSS, progresja choroby. <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☒ uwzględniono wszystkie punkty końcowe. 	

*udział w grupie badanej chorych stosujących IFN beta-1b 250 µg SC –25,6%;

**dane odczytane z wykresu;
Źródło: opracowanie własne

Trojano 2007 [96]

METODYKA

Badanie obserwacyjne, prospektywne z grupą kontrolną, dwuośrodkowe

Przydział chorych do grup: do grupy badanej zakwalifikowano chorych otrzymujących przez 7 lat terapię z zastosowaniem interferonu beta. Do grupy kontrolnej włączono natomiast chorych, którzy nie mogli otrzymać leczenia interferonem beta z uwagi na dobrowolną odmowę stosowania leczenia immunomodulującego lub immunosupresyjnego, planowaną ciążę, występowanie chorób towarzyszących, uniemożliwiających stosowanie terapii immunomodulującej lub immunosupresyjnej, przerwanie stosowania terapii w czasie pierwszych 3-6 tygodni z uwagi na występowanie klinicznych lub hematologicznych zdarzeń niepożądanych oraz niską aktywność choroby (brak klinicznie definiowanych rzutów choroby w czasie ostatnich dwóch lat oraz stopień niepełnosprawności w skali EDSS < 3,0);

Skala NOS:

Dobór próby: **

Porównywalność: *

Punkt końcowy: **

Skala NICE: 6/8;

Opis utraty chorych z badania: nie, ale wyniki dla punktów końcowych dotyczących chorych o 4 i 6 stopniu niepełnosprawności w skali EDSS oraz chorych z wtórną postacią postępującą stwardnienia rozsianego zostały przedstawione odpowiednio dla 1246, 1378 oraz 1328 chorych w grupie badanej;

Klasyfikacja AOTM: IIIB;

Sponsor: Italian University and Research Ministry, Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (Włochy);

Liczba ośrodków: 2 (Włochy);

Okres obserwacji: okres leczenia: do 7 lat, mediana okresu obserwacji wynosiła 5,7 lat (maks. 7 lat);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊕ rozpoznanie SM według kryteriów Posera i kryteriów McDonald'a.

Kryteria wykluczenia:

- ⊕ b/d.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (IFN beta)*	Grupa kontrolna (brak leczenia)
Liczba chorych	1 103	401
Mężczyźni, n (%)	339 (30,7)	125 (31,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]	33,4 (9,2)	34,0 (10,5)
Kliniczna postać RRMS, n (%)	1 103 (100)	401 (100)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	6,9 (6,0)	4,1 (6,0)
Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]	26,5 (8,4)	29,9 (9,9)
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS, średnia (SD)	2,3 (0,9)	1,5 (0,8)
Liczba rzutów choroby w czasie ostatniego roku, mediana (zakres)	1,0 (0,0–5,0)	0,0 (0,0–4,0)

<i>Trojano 2007 [96]</i>
INTERWENCJA
<p>Interwencja badana: interferon beta stosowany przez okres do 7 lat. Dostępne były cztery preparaty zawierające interferon beta:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ interferon beta-1b w dawce 250 µg, podawany podskórnie, co drugi dzień; ⊕ interferon beta-1a w dawce 30 µg, podawany domięśniowo, raz w tygodniu; ⊕ interferon beta-1a w dawce 22 µg, podawany podskórnie, 3 razy w tygodniu; ⊕ interferon beta-1a w dawce 44 µg, podawany podskórnie, 3 razy w tygodniu. <p>Terapie wspomagające: dozwolone było stosowanie mitoksantronu (mediana czasu ekspozycji – 0,58 lat).</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Uwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena skuteczności IFN beta (w tym IFN beta-1b w dawce 250µg s.c.) w porównaniu z brakiem leczenia – wyniki dotyczące czasu do osiągnięcia 4- i 6-punktowego wyniku w skali EDSS oraz do progresji choroby do SPMS. <p>Nieuwzględnione punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ uwzględniono wszystkie punkty końcowe.

*udział w grupie badanej chorych stosujących IFN beta-1b 250 µg SC – 16,3%;

Źródło: opracowanie własne

15.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 66.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bartosik-Psujek 2006</i> [101]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Castro-Borrero 2012</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Celej-Szuster 2012</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Clar 2008</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Clegg 2000</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Clerico 2008</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat oraz dotyczyły zapobiegania progresji CIS do CDMS
<i>Filippini 2013</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Galetta 2002</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Hadjigeorgiou 2013</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Hutchinson 2014</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat oraz wyniki dla IFNB 1b i 1a przedstawiono łącznie
<i>Menzin 2013</i> [139]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Nikfar 2010</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Nikfar 2010a</i> [145]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Oliver 2011</i> [146]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Qizilbash 2012</i> [156]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Roskell 2012</i> [161]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat
<i>Zintzaras 2012</i> [184]	Niewłaściwa metodyka	Badania włączone do przeglądu nie trwały dłużej niż 5 lat

Źródło: opracowanie własne

Tabela 67.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Annunziata 2006</i> [97]	Niewłaściwy okres obserwacji	W badaniu brakuje informacji o długości okresu obserwacji
<i>Anonymous 2001</i> [98]	Niewłaściwy okres obserwacji	Czas trwania leczenia wynosił średnio 3 lata
<i>Arbizu 2000</i> [99]	Niewłaściwy okres obserwacji	Czas trwania leczenia wynosił maksymalnie 2 lata
<i>Bagnato 2005</i> [100]	Niewłaściwa metodyka	Badanie opisywało studium przypadku 6 chorych na RRMS
<i>Bellomi 2003</i> [102]	Niewłaściwa metodyka	Grupa w badaniu, która otrzymywała IFN beta-1b, wcześniej została poddana terapii IFN beta-1a. Terapia IFN beta-1b trwała 4 lata, natomiast badanie oceniało poziom przeciwciał NABs oraz BAB.
<i>Burgess 1998</i> [103]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił średnio 6,4 miesiące
<i>Caraccio 2005</i> [104]	Niewłaściwy okres obserwacji	Czas trwania leczenia w badaniu wynosił średnio 42 miesiące
<i>Chatzimanolis 2004</i> [107]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 18 miesięcy
<i>Cheng 2013</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Badanie opisywało serie przypadków na RRMS. W badaniu brak wyników dla grupy badanej IFN beta-1b
<i>Cheriyen 2012</i> [109]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy
<i>Comabella 2005</i> [113]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 9 miesięcy
<i>Daugherty 2005</i> [114]	Niewłaściwy okres obserwacji	Czas trwania leczenia w badaniu wynosił średnio 41,4 miesiące
<i>Durelli 2001</i> [115]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 4 lata
<i>Edan 2013</i> [116]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczyło chorych, u których klinicznie nie potwierdzono stwardnienia rozlanego
<i>Evans 2012</i> [117]	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu analizowano przypadki przerwania leczenia oraz czynniki na nie wpływające
<i>Garcia-Martin 2010</i> [118]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Ghezzi 2009</i> [121]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizie poddano jedynie 3 chorych stosujących IFN beta-1b
<i>Goodin 2011</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania (<i>LTF</i>), której celem było określenie czynników mających wpływ na uzyskiwane przez chorych wyniki. Wyniki przedstawiono w podziale na wysoką i niską ekspozycję na lek, przy czym nie jest możliwe określenie sposobu kwalifikacji chorych do wskazanych grup.
<i>Goodin 2012c</i> [123]	Niewłaściwa metodyka	Badanie zawierało wyniki dla różnych dawek IFN beta-1b łącznie, bez podziału na grupy
<i>Guerrero 2008</i> [124]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy
<i>Halpern 2011</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Badanie chorych w II linii leczenia
<i>Hartung 1994</i> [127]	Niewłaściwy okres obserwacji	Czas trwania leczenia wynosił średnio 3,3 lat
<i>Hegen 2012</i> [128]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badania oceniało poziom przeciwciał NABs
<i>Hellwig 2010</i> [129]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił średnio 2 lata
<i>Huber 1996</i> [130]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 13 miesięcy
<i>Kargwell 2003</i> [132]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił średnio 2,54 lata
<i>Kreisler 2003</i> [133]	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczyło interwencji IFN beta-1b w dawce 6 MIU
<i>La Mantia 2006</i> [134]	Niewłaściwy okres obserwacji	Czas trwania leczenia w badaniu wynosił średnio 21 miesięcy
<i>Lacy 2013</i> [135]	Niewłaściwa metodyka	Badanie zawierało wyniki dla różnych dawek IFN beta-1b łącznie, bez podziału na grupy
<i>Lampl 2013</i> [136]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 2 lata
<i>Lily 2006</i> [137]	Niewłaściwy okres obserwacji	W badaniu przedstawiono wyniki jedynie dla okresu obserwacji równego 3 lata
<i>Logan-Clubb 1995</i> [138]	Niewłaściwy okres obserwacji	Czas trwania leczenia wynosił około 12 miesięcy
<i>Mesaros 2012</i> [140]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił średnio 3,5 roku

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Mikaeloff 2001</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu tylko 1 chory stosował IFN beta-1b przez okres krótszy niż 5 lat
<i>Milanese 2005</i> [142]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu nie przekraczał 5 lat
<i>Neilley 1996</i> [143]	Niewłaściwy okres obserwacji	W badaniu brakuje informacji o długości okresu obserwacji, natomiast leczenie rozpoczęło się pod koniec 1993 roku, a wyniki oddano w 1995 roku co świadczy o okresie obserwacji krótszym niż 5 lat
<i>Paolillo 2002</i> [147]	Niewłaściwa metodyka	Grupa w badaniu, która otrzymywała IFN beta-1b, wcześniej została poddana terapii IFN beta-1a. Terapia IFN beta-1b trwała 4 lata
<i>Paty 1993</i> [148]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 3 lata
<i>Penner 2012</i> [149]	Niewłaściwy okres obserwacji	Czas trwania leczenia w badaniu nie przekraczał 5 lat
<i>Pereira 2012</i> [150]	Niewłaściwy okres obserwacji	W badaniu brakuje informacji o długości okresu obserwacji
<i>Pollmann 2002</i> [151]	Niewłaściwy okres obserwacji	Czas trwania leczenia w badaniu wynosił około 12 miesięcy
<i>Portaccio 2008</i> [152]	Niewłaściwy okres obserwacji	Czas trwania leczenia w badaniu wynosił średnio 3,3 roku
<i>Portaccio 2009</i> [153]	Niewłaściwa metodyka	Badanie zawiera wyniki jedynie dla okresu obserwacji 1 i 2 lat
<i>Putzki 2007</i> [154]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 2 lata
<i>Putzki 2008</i> [155]	Niewłaściwa metodyka	Badanie zawierało wyniki dla różnych leków stosowanych w leczeniu SM bez podziału na grupy
<i>Rice 1999a</i> [157]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu analizowano wpływ leczenia wspomagającego ibuprofenem podczas terapii IFN beta-1b przez okres 10 tygodni
<i>Rice 1999b</i> [158]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badania oceniało poziom przeciwciał NABs i białek MxA w surowicy
<i>Richert 1998</i> [159]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy
<i>Rio 2005</i> [160]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił średnio 4 lata

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Russo 2004</i> [162]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu nie przekraczał 4 lat
<i>Sadowska-Bartosz 2014</i> [163]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie oceniało oksydacyjne uszkodzenia białek w surowicy krwi
<i>Selby 1998</i> [164]	Niewłaściwy okres obserwacji	Czas trwania leczenia w przez okres czasu krótszy lub dłuższy niż 6 miesięcy. Brak szczegółowych danych świadczących o długoletniej ekspozycji na lek
<i>Sellner 2008</i> [165]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił maksymalnie 15 miesięcy
<i>Shimizu 2011</i> [166]	Niewłaściwy okres obserwacji	W badaniu brakuje informacji o długości okresu obserwacji
<i>Shipova 2009</i> [167]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 14 miesięcy
<i>Shuhaibar 2009</i> [168]	Niewłaściwa metodyka	Badanie zawierało wyniki dla różnych dawek IFN beta-1b oraz ogólnie dla chorych na SM bez podziału na grupy
<i>Sibley 1996</i> [169]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu nie przekraczał 5 lat
<i>Sorensen 2003</i> [170]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badania oceniało poziom przeciwciał NABs
<i>Sorensen 2006</i> [171]	Niewłaściwy okres obserwacji	Czas trwania leczenia w badaniu wynosił średnio 45,9 miesięcy
<i>Tomassini 2006</i> [172]	Niewłaściwa metodyka	Grupa w badaniu, która otrzymywała IFN beta-1b, wcześniej została poddana terapii IFN beta-1a. Terapia IFN beta-1b trwała 4 lata
<i>Tremlett 2004</i> [173]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w grupie leczonej IFN beta-1b w badaniu wynosił średnio 29 miesięcy
<i>Trojano 2005</i> [174]	Niewłaściwa populacja	W grupie stosującej IFN beta-1b w badaniu udział chorych z postacią RRMS stanowił mniej niż połowę oraz był mniejszy niż udział chorych z SPMS
<i>Trojano 2006</i> [177]	Niewłaściwa metodyka	Badanie zawierało wyniki dla różnych leków stosowanych w leczeniu SM bez podziału na grupy
<i>Trojano 2009a</i> [175]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił średnio 4,5 lat
<i>Trojano 2009b</i> [176]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił średnio 4,5 lat. Udział chorych stosujących IFN beta-1b stanowił jedynie 7-8% całej populacji

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Twork 2007</i> [178]	Niewłaściwy okres obserwacji	Czas trwania leczenia w badaniu nie przekraczał 2 lat
<i>Varoglu 2010</i> [179]	Niewłaściwa populacja	Do badania nie włączano chorych z postacią rzutowo-remisyjną SM
<i>Verdun 2002</i> [180]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 12-15 miesięcy
<i>Visser 2011</i> [181]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczyło określenia powodów zmiany terapii stosowanej w leczeniu SM. W badaniu brak było informacji o czasie trwania leczenia oraz badanie nie zawierało analizy wyników w podziale na stosowaną terapię
<i>Werneck 2010</i> [182]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił średnio 37 miesięcy
<i>Wroe 2005</i> [183]	Niewłaściwy okres obserwacji	Okres obserwacji w badaniu wynosił 2 lata

Źródło: opracowanie własne

15.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 68.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 69.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 70.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 71.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE

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

Dobór próby

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wypisać) w danej społeczności *
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta *
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b) ustrukturyzowany wywiad *
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak *
- b) nie

Porównywalność

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *
- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *

b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych *
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych *
- c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

Tabela 72.

Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 73.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

16. Spis tabel

Tabela 1. Przedstawienie źródeł danych do oszacowania liczny chorych leczonych w <i>Programie lekowym</i>	21
Tabela 2. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) - skala Kurtzkego	25
Tabela 3. Skale funkcjonalności układów czynnościowych (UC)	26
Tabela 4. Kryteria diagnostyczne SM wg McDonalda w modyfikacji Polmana z 2010 roku...	32
Tabela 5. Czynniki rokownicze w przebiegu SM.....	33
Tabela 6. Podsumowanie zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia stwardnienia rozlanego (leczenie I linii lub leczenie epizodów zaostrzeń)	37
Tabela 7. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia stwardnienia rozlanego o przebiegu rzutowo-remisyjnym.....	43
Tabela 8. Leczenie objawowe oznak SM.....	44
Tabela 9. Rekomendacja i opinia Prezesa AOTM dotycząca leków immunomodulujących stosowanych w leczeniu SM w I linii leczenia.....	47
Tabela 10. Program lekowy – leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35).....	49
Tabela 11. Schemat zwiększania dawki	55
Tabela 12. Ceny refundowanych preparatów interferonu beta-1b.....	59
Tabela 13. Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy	73
Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do analizy	77
Tabela 15. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy dotyczące skuteczności IFN beta-1b w długim okresie stosowania.....	84
Tabela 16. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy dotyczącej jakości życia w długim okresie stosowania IFN beta-1b	86

Tabela 17. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy dotyczącej bezpieczeństwa w długim okresie stosowania IFN beta-1b.....	86
Tabela 18. Punkty końcowe oceniane w badaniu włączonym do analizy dotyczącej skuteczności IFN beta w długim okresie stosowania w porównaniu z brakiem leczenia.....	87
Tabela 19. Punkty końcowe oceniane w badaniu włączonym do analizy dotyczącej skuteczności IFN beta po zaprzestaniu stosowania skutecznej terapii.....	87
Tabela 20. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej interferonu beta-1b	89
Tabela 21. Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS w czasie leczenia na podstawie badania <i>Siger 2011</i>	94
Tabela 22. Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS po przerwaniu leczenia (względem wartości na końcu leczenia) na podstawie badania <i>Siger 2011</i>	95
Tabela 23. Zmiana stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS po 24 mies. od przerwania leczenia (względem wartości w czasie leczenia) na podstawie badania <i>Siger 2011</i>	95
Tabela 24. Odsetek chorych z pogorszeniem wyniku w skali EDSS po uśrednionym czasie 34 mies. obserwacji po przerwaniu leczenia na podstawie badania <i>Siger 2011</i>	96
Tabela 25. Odsetek chorych, u których nastąpił rzut choroby w uśrednionym czasie 34 mies. po przerwaniu leczenia na podstawie badania <i>Siger 2011</i>	96
Tabela 26. Roczna częstość rzutów w czasie leczenia na podstawie badania <i>Siger 2011</i> ...	97
Tabela 27. Roczna częstość rzutów po przerwaniu leczenia na podstawie badania <i>Siger 2011</i>	98
Tabela 28. Odsetek chorych z progresją choroby do postaci wtórnie postępującej w uśrednionym czasie 34 mies. po przerwaniu leczenia na podstawie badania <i>Siger 2011</i>	99

Tabela 29. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>LTF</i> (publikacje <i>Ebers 2009, Ebers 2010, Goodin 2012a, Goodin 2012b, Reder 2010</i>).....	102
Tabela 30. Średni wynik jakości życia mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS w zależności od czasu rozpoznania SM oraz wieku chorych na podstawie badania <i>Hernandez 2013*</i>	103
Tabela 31. Średni wynik jakości życia mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS w zależności od wyniku niepełnosprawności w skali EDSS na podstawie badania <i>Hernandez 2013</i>	104
Tabela 32. Średni wynik ograniczenia sprawności mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS w zależności od czasu rozpoznania SM oraz wieku chorych na podstawie badania <i>Hernandez 2013*</i>	105
Tabela 33. Średni wynik ograniczenia sprawności mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS w zależności od wyniku niepełnosprawności w skali EDSS na podstawie badania <i>Hernandez 2013</i>	106
Tabela 34. Średni wynik ograniczenia sprawności mierzony za pomocą kwestionariusza PRIMUS u chorych na RRMS na podstawie badania <i>Hernandez 2013</i>	107
Tabela 35. Średni wynik jakości życia ogółem u chorych na RRMS mierzony za pomocą kwestionariusza EuroQoL na podstawie badania <i>Hernandez 2013</i>	107
Tabela 36. Odsetek chorych z trudnością w chodzeniu oraz w utrzymaniu higieny u chorych na RRMS mierzonej za pomocą kwestionariusza EuroQoL na podstawie badania <i>Hernandez 2013</i>	108
Tabela 37. Średni wynik stanu zdrowia w indywidualnej ocenie chorego za pomocą skali VAS u chorych na RRMS na podstawie badania <i>Hernandez 2013</i>	108
Tabela 38. Samoocena ogólnego stanu zdrowia chorych na RRMS na podstawie badania <i>Hernandez 2013</i>	109
Tabela 39. Średni wynik jakości życia mierzony za pomocą kwestionariusza SF-36 w zależności od wyniku niepełnosprawności w skali EDSS na podstawie badania <i>Rice 1999</i>	109

Tabela 40. Roczna częstość rzutów na podstawie badań <i>Bencsik 2006</i> , <i>Patti 2006</i> , <i>Knobler 1993</i> oraz <i>LTF</i> (publikacja <i>Ebers 2010</i>)	111
Tabela 41. Odsetek chorych ze stabilną chorobą na podstawie badania MRI, na podstawie badania <i>Patti 2006</i>	112
Tabela 42. Zmiana obciążenia ogniskami na podstawie badania MRI na podstawie badania <i>Patti 2006</i>	113
Tabela 43. Odsetek chorych z progresją choroby do SPMS na podstawie badań <i>Patti 2006</i> oraz <i>LTF</i> (publikacja <i>Ebers 2010</i>)	113
Tabela 44. Czas do progresji choroby do SPMS na podstawie badania <i>LTF</i> (publikacja <i>Ebers 2010</i>)	114
Tabela 45. Odsetek chorych z co najmniej 6-punktowym wynikiem w skali EDSS lub progresją choroby do SPMS na podstawie badania <i>LTF</i> (publikacja <i>Ebers 2010</i>)	115
Tabela 46. Czas do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS lub progresji choroby do SPMS na podstawie badania <i>LTF</i> (publikacja <i>Ebers 2010</i>)	115
Tabela 47. Średnia zmiana wyniku wskaźnika progresji choroby na podstawie badania <i>Bencsik 2006</i>	116
Tabela 48. Odsetek chorych wolnych od nawrotu na podstawie badania <i>Knobler 1993</i> oraz <i>Patti 2006</i>	116
Tabela 49. Średnia zmiana wyniku w skali EDSS na podstawie badań <i>Bencsik 2006</i> , <i>Patti 2006</i> oraz <i>LTF</i> (publikacja <i>Ebers 2010</i>)	117
Tabela 50. Odsetek chorych z 6-punktowym wynikiem w skali EDSS na podstawie badania <i>LTF</i> (publikacja <i>Ebers 2010</i>).....	117
Tabela 51. Czas do osiągnięcia 6-punktowego wyniku w skali EDSS na podstawie badania <i>LTF</i> (publikacja <i>Ebers 2010</i>).....	118

Tabela 52. Odsetek chorych z poprawą, stabilizacją lub pogorszeniem choroby zdefiniowanym jako wzrost ≥ 1 punkt w skali EDSS na podstawie badania <i>Patti 2006</i>	118
Tabela 53. Mediana wyniku w skali MSFC na podstawie badania <i>LTF</i> (publikacja <i>Ebers 2010</i>)	119
Tabela 54. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie ostatnich 2 z 16 lat obserwacji na podstawie badania <i>LTF</i> (publikacja <i>Reder 2010</i>)	122
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie powyżej 6 lat leczenia IFN beta-1b na podstawie badania <i>Fernandez 2012</i>	123
Tabela 56. Czas do osiągnięcia 4- i 6-punktowego wyniku w skali EDSS na podstawie badania <i>Trojano 2007*</i>	127
Tabela 57. Czas do progresji choroby do postaci wtórnie postępującej na podstawie badania <i>Trojano 2007*</i>	128
Tabela 58. Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania interferonów beta względem braku leczenia u chorych na RRMS dla okresu leczenia wynoszącego maks. 7 lat.....	130
Tabela 59. Zdarzenia niepożądane i odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych o częstości występowania $\geq 10\%$ i odpowiadający im odsetek po stosowaniu placebo; działania niepożądane znacząco związane z leczeniem $< 10\%$ oparte na raportach z badań klinicznych	133
Tabela 60. Działania niepożądane produktu leczniczego zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu (częstości – jeśli znane – wyznaczono na podstawie zbiorczych danych z badania klinicznego n=1 093).....	135
Tabela 61. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla interferonu beta-1b w populacji docelowej	150
Tabela 62. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...151	

Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap	153
Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap	154
Tabela 65. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	156
Tabela 66. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	175
Tabela 67. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	176
Tabela 68. Kryteria Cook.....	181
Tabela 69. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	181
Tabela 70. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	181
Tabela 71. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych	182
Tabela 72. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	183
Tabela 73. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	184

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap.....	64
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap.....	70

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. American Academy of Neurology, *Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the SM Council for Clinical Practice Guidelines*, Neurology 2002, 58: 169-178
3. Association of British Neurologists: *Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis*. November 2009
4. Bodzioch M., *Nowe kryteria rozpoznania stwardnienia rozlanego u chorych z odosobnionym zespołem klinicznym na podstawie obrazu rezonansu magnetycznego – omówienie propozycji ekspertów*, Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS), Medycyna Praktyczna Neurologia 2010/03
5. Cegielska J, Kochanowski J., *Zastosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego*. Terapia 2006, 171: 26-30
6. Celej-Szuster J., Muzyczka K., Anasiewicz K., Kociuba-Adamczuk K., Turowski K., Stanisławek A., Kachaniuk H., Szadowska-Szlachetka Z. Multiple sclerosis – epidemiology, diagnosis, treatment and rehabilitation – a literature review. Curr. Issues Pharm. Med. Sci., Vol. 25, No.1
7. Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya, Rio J., Comabella M., Montalban X., *Multiple sclerosis: current treatment algorithms, 2011*
8. Chan J., *Optic neuritis in multiple sclerosis*. Ocul Immunol Inflamm. 2002 Sep;10(3):161-86.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lemtrada[®]
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Extavia[®]
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex[®]
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon[®]
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone[®]
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif[®]

-
15. Compston A., Coles A., *Multiple sclerosis*. Lancet 2002; 359:1221-1231
 16. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5): 376-80
 17. Dane refundacyjne NFZ za rok 2013
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043> [data dostępu 04.04.2014]
 18. Fischer J., Jak. A., Kniker J., i in., *Multiple Sclerosis Functional Composite. Administration and Scoring Manual*. National Multiple Sclerosis Society, Październik 2001
 19. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
 20. Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Avis, REBIF, Interferon beta-1a (ATC code: L03AB07), 2012, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/rebif_20062012_avis_ct12060.pdf [data dostępu 11.02.2014]
 21. Haute Autorité de Santé, *Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 20 December 2005 (JO [Official Gazette] of 08 May 2008) AVONEX 30 µg/0.5 mL, solution for injection Prefilled syringe + needle, B/4 (CIP code: 343 232-6)*, 2010, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/avonex_ct_1863.pdf [data dostępu 11.0.2014]
 22. Haute Autorité de Santé, *Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting on 09 August 2007 (JO [Official Gazette] of 29 April 2009) BETAFERON 250 µg /mL (interferon beta-1b), powder and solvent for solution for injection, powder in vial + solvent in prefilled syringe + vial adaptor with needle B/15 (CIP code: 377 202-2)*, 2010
 23. Haute Autorité de Santé, *Reassessment of the proprietary drug included on the list of reimbursable products for a period of 5 years starting from 27 August 2009 COPAXONE 20 mg/mL, solution for injection Prefilled syringe, B/28 (CIP code: 363 840-1)*, 2010, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/betaferon_ct_4317.pdf [data dostępu 11.0.2014]
 24. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee Opinion, COPAXONE 20mg/mL, solution for injection pre-filled syringe, B/28 (CIP code: 363 840-1)*, 2011, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/copaxone_ct_4317.pdf
-

- sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/copaxone_ct_9471.pdf, [data dostępu 11.02.2014]
25. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 08.02.2014)
 26. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12
 27. Kłak A., Mińko M., Siwczyńska D. *Metody kwestionariuszowe badania jakości życia*. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2012; 93 (4): 632-638
 28. Kurkowska-Jastrzębska I, Mirowska-Guzel D, *Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozlanym*. *Terapia* 2007, (189): 50-3
 29. Losy J, Tokarz-Kupczyk E, Wyglądalska-Jernas H. *Stwardnienie rozlane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego*. *Zwiastun Vademecum Neurologa i Psychiatry* 2007
 30. Losy J. *Nowe zalecane kryteria diagnostyczne stwardnienia rozlanego*. *Aktual. Neurol.* 2002 Vol. 2 nr 2 s. 134-136
 31. Łabuz-Roszak B., Kubicka-Bączek K., Pierzchała K. i in. *Jakość życia chorych na stwardnienie rozlane – związek z cechami klinicznymi choroby, zespołem zmęczenia i objawami depresyjnymi*, *Psychiatria Polska* 2013; 47 (3): 433-442
 32. Maciejek Z. *Diagnostyka stwardnienia rozlanego*. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 2005; 3, 209-17
 33. McDonald W.I., Compston A., Edan G. i in., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 121-127
 34. Mirowska Guzel D., Członkowska A, *Stwardnienie rozlane – nie zawsze ciężka choroba*. *Terapia* 2007, 189: 46-9
 35. *Narodowy Program Leczenia Chorych ze stwardnieniem rozlanym na lata 2006-2008*. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf [data dostępu 02.04.2014]
 36. National Institute for Clinical Excellence, *Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis*, *Technology Appraisal Guidance - No.32*, 2004

-
37. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Multiple sclerosis Management of multiple sclerosis in primary and secondary care*. Clinical Guideline 8, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg008guidance.pdf>, November 2003, [data dostępu 04.04.2014]
38. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Single Technology Appraisal, Fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*, Final scope; September 2010 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12170/50871/50871.pdf> [data dostępu 10.04.2014]
39. NHS Commissioning Board. *Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (SM)*, Kwiecień 2013 <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/d04-p-a.pdf> [data dostępu 04.04.2014]
40. NHSC, *Fingolimod FTY720 for relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis*, April 2008 <http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/1402/1907.09106862374857e18312079ca810d9c0.pdf>, [data dostępu 10.04.2014]
41. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.*
42. Opinia z dnia 18 października 2013r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie Zasadności przedłużenia okresu stosowania interferonu beta w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G.35)” powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu czasu z uwzględnieniem przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach przedmiotowego programu. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/255/OPZ/OP-AOTM_SM.pdf [data dostępu: 08.04.2014]
43. Ormerod I.E.C., Miller D.H., McDonald W.I., i in., *The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurologic lesions: a quantitative study*. *Brain* 1987;110:1579–616.
44. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public summary document*. Interferon Beta – 1b, injection set comprising 1 vial powder for injection 8,000,000 i.u. (250 micrograms) and solvent, Betaferon®, marzec 2007
-

[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/026DF1B1EE08F24FCA257BF0001A066F/\\$File/Interferon%20beta.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/026DF1B1EE08F24FCA257BF0001A066F/$File/Interferon%20beta.pdf) [data dostępu 04.04.2014]

45. Pierzchała K., Kubicka K., *Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego*, Wiadomości lekarskie, 2009, LXII, 1; 37-41
46. Pismo Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia do Ministra Zdrowia w sprawie oszacowania populacji chorych oraz kosztów finansowania terapii chorych kwalifikujących się do Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozsianego, z dnia 1.12.2011 roku.
47. Polman Chris H., Stephen C., i in., *Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria*, ANN NEUROL 2011;69:292–302
48. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, <http://www.ptsr.org.pl/pl/> [data dostępu 02.04.2014]
49. Poniatowska R., Kulczycki J., Sobczyk W. i in., *Korelacja między niesprawnością ruchową i obrazami MRI u chorych ze stwardnieniem rozsianym*, Postępy Psychiatrii i Neurologii 2005; 14 (1): 19 24
50. Potemkowski A., *Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego*. Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A
51. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 08.02.2014)
52. Selmaj K., *Skin Patches to Treat MS*, The Warsaw Voice, The Polish Science Voice, August 29, 2013, <http://www.warsawvoice.pl/WVpage/pages/article.php/26547/article> [data dostępu 04.04.2014]
53. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 08.02.2014)
54. Rejda K., *Terapie modyfikujące przebieg SM*. Manager Apteki 2010, 1
55. Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone® (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatiramery”

http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/045/REK/RP_39_2012_Copaxon.pdf
 [data dostępu 08.04.2014]

56. Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2013; http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/RS_rocznik_statystyczny_rp_2013.pdf [data dostępu 11.03.2014 r.]
57. *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*
58. Schumacher G.A., Beebe G.W., Kibler R.F. i in., *Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis*. Ann. NY Acad. Sci. 1965; 1122: 552-568
59. Selmaj K. *Stwardnienie rozsiane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby*. Polski Przegląd Neurologiczny, 2005, tom 1, nr 3
60. Siger M., *Znaczenie badania rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozlanym*, Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A, 68-69
61. Strona internetowa Międzynarodowej Federacji Stwardnienia Rozlanego <http://www.msif.org/about-ms/treatments/> [data dostępu 02.04.2014]
62. Strona internetowa Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozlanego; <http://www.atlasofms.org/query.aspx> [data dostępu 02.04.2014]
63. Strona internetowa Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozlanego Oddział Dolnośląski; <http://www.wroclaw.ptsr.org.pl> [data dostępu 02.04.2014]
64. Strona internetowa Stowarzyszenia chorych na stwardnienie rozsiane – PASAT; <http://www.nationalmssociety.org/Treating-SM> [data dostępu 02.04.2014]
65. Szczeklik A., red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. Medycyna praktyczna, Kraków 2010, strony: 1969-72
66. Szczeklik A., red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012*. Medycyna praktyczna, Kraków 2012, strony: 2079-2083

-
67. Twiss J., Doward L., McKenna P., i in., *Interpreting scores on multiple sclerosis-specific patient reported outcome measures (the PRIMUS and U-FIS)*. Health and Quality of Life Outcomes 2010, 8:117
68. Tylka J., Piotrowicz R, *Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska*. Kardiol. Pol. 2009; 67: 1166-1169
69. Uchwała nr 3/2010/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2010 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2009 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4067> [data dostępu 04.04.2014]
70. Uchwała nr 3/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 marca 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2010 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4409> [data dostępu 04.04.2014]
71. Uchwała nr 5/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4848> [data dostępu 04.04.2014]
72. Uchwała nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5357> [data dostępu 04.04.2014]
73. Uchwała nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=7&artnr=6041> [data dostępu 04.04.2014]
74. Walczak A., *Skale kliniczne oceny niesprawności — znaczenie praktyczne*, Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A
-

-
75. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 08.02.2014)
76. Wender M., *Próby optymalizacji liczbowej oceny stanu klinicznego chorych na stwardnienie rozlane*, Aktualności Neurologiczne, Vol 2 Numer 2
77. Zaborski J., Członkowska A., *Stwardnienie rozlane - próby leczenia aktywnych postaci choroby*. TERAPIA 2000, 96: 41-7
78. Ziólkiewicz J., Kaźmierski R., *Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozlanego*, Neuroskop 2011(13): 112-119
- Badania włączone do analizy:**
79. Bencsik K., Füvesi J., Fricska-Nagy Z., i in., *Short communication: treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 96 patients with IFN-beta-1b: results of a 6-year follow-up*. PMID: 16487029 J Interferon Cytokine Res. 2006 Feb;26(2):96-100
80. Ebers G., Reder A., Traboulsee A., i in., *Long-term follow-up of the original interferon-beta1b trial in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study*. PMID: 19808131 Clin Ther. 2009 Aug;31(8):1724-36
81. Ebers G.C., Traboulsee A., Li D., i in., *Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry YR: 2010 VL: 81 NO: 8 PG: 907-12
82. EMA, *PRAC recommendations on signals, Adopted at the PRAC meeting of 3-6 February 2014, 24.02.2014* http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/02/WC500162042.pdf (data dostępu: 9 czerwca 2014)
83. Fernández O., Agüera E., Izquierdo G., i in., *Group on Adherence to IFNb-1b in Spain. Adherence to interferon β-1b treatment in patients with multiple sclerosis in Spain*. PMID: 22615737 PLoS One. 2012;7(5):e35600
84. FDA, *Highlights of prescribing information, Extavia™ (interferon beta-1b) Kit for subcutaneous use*, Initial U.S. Approval: 7/23/93
85. Freedman S.M., *Dose response to interferon therapy in multiple sclerosis: An evaluation of the evidence*. Current Medical Research and Opinion. 25 (3) (pp 547-557), 2009
-

-
86. Goodin D., Ebers G., Cutter G., Cook S., i in. *Cause of death in SM: long-term follow-up of a randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b study*. PMID: 23204140 BMJ Open. 2012 Nov 30;2(6). pii: e001972
87. Goodin D.S., Reder A., Ebers G., Cutter G., i in., *Survival in SM: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial*. PMID: 22496198 Neurology. 2012 Apr 24;78(17):1315-22
88. Hernández M.A., Mora S., grupo de trabajo del Estudio SLIMS Use of the PRIMUS scale to assess quality of life in a Spanish population of multiple sclerosis patients. PMID: 23067780 Neurologia. 2013 Jul-Aug;28(6):340-7
89. Knobler R., Greenstein J., Johnson K., Lublin F., i in., *Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up*. PMID: 8301153 J Interferon Res. 1993 Oct;13(5):333-40
90. Lugaresi A., di Ioia M., Travaglini D., Pietrolongo E., i in. *Risk-benefit considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis*. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 9 (pp 893-914), 2013
91. Patti F., Pappalardo A., Florio C., Politi G., *Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study*. PMID: 16542163 Acta Neurol Scand. 2006 Apr;113(4):241-7.
92. Periodic Safety Update Report Summary Bridging Report (PSUR SBR), Betaferon[®]/Extavia[®] (interferon beta-1b), 2012
93. Reder A., Ebers G., Traboulsee A., Li D., I in. *Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting SM*. PMID: 20530324 Neurology. 2010 Jun 8;74(23):1877-85
94. Rice G., Oger J., Duquette P., Francis G., i in. *Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis*. PMID: 10563212 Can J Neurol Sci. 1999 Nov;26(4):276-82.
95. Siger M., Durko A., Nicpan A., Konarska M. i in. *Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity*. Journal of the Neurological Sciences 303 (2011) 50-52
96. Trojano M., Pellegrini F., Fuiani A., Paolicelli D., i in. *New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis*. Annals of Neurology. 61 (4) (pp 300-306), 2007
-

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (Etap I)

97. Annunziata P., Giorgio A., De Santi L., i in., *Absence of cerebrospinal fluid oligoclonal bands is associated with delayed disability progression in relapsing-remitting SM patients treated with interferon-beta*. PMID: 16473370 J Neurol Sci. 2006 May 15;244(1-2):97-102
98. Anonymous, *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. 1993 [classical article]. PMID: 11902592 Neurology. 2001 Dec;57(12 Suppl 5):S3-9
99. Arbizu T., Alvarez-Cermeño JC, Decap G, i in., *Interferon beta-1b treatment in patients with relapsing--remitting multiple sclerosis under a standardized protocol in Spain*. PMID: 11071104 Acta Neurol Scand. 2000 Oct;102(4):209-17

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (Etap II)

100. Bagnato F., Gupta S., Richert N.D., i in., *Effects of interferon beta-1b on black holes in multiple sclerosis over a 6-year period with monthly evaluations*. PMID: 16157739 Arch Neurol. 2005 Nov;62(11):1684-8
101. Bartosik-Psujek H., Stelmasiak Z., Kozubski W., Pankiewicz O., *Evaluation of clinical effectiveness of interferon beta1B and direct comparison of interferons beta1B and beta1A in the treatment of sclerosis multiplex*. Aktualnosci Neurologiczne. 6 (4) (pp 224-231), 2006
102. Bellomi F., Scagnolari C., Tomassini V., i in., *Fate of neutralizing and binding antibodies to IFN beta in SM patients treated with IFN beta for 6 years*. PMID: 14568120 J Neurol Sci. 2003 Nov 15;215(1-2):3-8.
103. Burgess M., *Patients' views of interferon therapy in SM*. PMID: 9782975 Prof Nurse. 1998 Jun;13(9):588-92.
104. Caraccio N., Dardano A., Manfredonia F., i in., *Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta-1a or 1b therapy: Predictive factors of thyroid disease development and duration*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 90 (7) (pp 4133-4137), 2005
105. Castro-Borrero W., Graves D., Frohman T.C., i in., *Current and emerging therapies in multiple sclerosis: A systematic review*. Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 5 (4) (pp 205-220), 2012

-
106. Celej-Szuster J., Muzyczka K. Anasiewicz M., i in., *Multiple sclerosis - Epidemiology, diagnosis, treatment and rehabilitation - A literature review*. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 25 (1) (pp 61-63), 2012
107. Chatzimanolis N., Kraus J., Bauer R., i in., *CD45RA + ICAM-3 + lymphocytes in interferon-beta1b-treated and -untreated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. Acta Neurologica Scandinavica. 110 (6) (pp 377-385), 2004
108. Cheng M.-Y., Wang Y.-C., Wu T., *Multiple sclerosis patients and clinical care in Taiwan*. Neurological Research. 35 (7) (pp 671-675), 2013. Date of Publication: September 2013. Publisher Maney Publishing (Suite 1C, Joseph's Well, Hanover Walk, Leeds LS3 1AB, United Kingdom)
109. Cheriyan J., Kim S., Wolansky L.J., i in., *Impact of inflammation on brain volume in multiple sclerosis*. PMID: 22232347 Arch Neurol. 2012 Jan;69(1):82-8
110. Clar C., Velasco Garrido M., Gericke C., i in., *Interferons and natalizumab for multiple sclerosis*. GMS Health Technol Assess. 2008 Oct 1;4:Doc09.
111. Clegg A., Bryant J., Milne R., *Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: A rapid and systematic review*. Health Technology Assessment. 4 (9) (pp i-iv+1-92), 2000
112. Clerico M., Faggiano F., Palace J., i in., *Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis* Cochrane Database of Systematic Reviews, YR: 2008
113. Comabella M., Pericot I., Goertsches R., i in., *Plasma osteopontin levels in multiple sclerosis*, Journal of Neuroimmunology. 158 (1-2) (pp 231-239), 2005
114. Daugherty K.K., Butler J.S., Mattingly M., Ryan M., *Factors leading patients to discontinue multiple sclerosis therapies*. Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA. 45 (3) (pp 371-375), 2005
115. Durelli L., Oggero A., Verdun E., i in., *Interferon-beta dose and efficacy: the OPTIMS study*. PMID: 11603627 Neurol Sci. 2001 Apr;22(2):201-3.
116. Edan G., Kappos L., Montalbán X., i in., *Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT*. PMID: 24218527 J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Nov 11
-

-
117. Evans C., Tam J., Kingwell E., Oger J., Tremlett H., *Long-term persistence with the immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a retrospective database study*. PMID: 22296946 Clin Ther. 2012 Feb;34(2):341-50
118. Filippini G., Del Giovane C., Vacchi L., i in., *Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 6;6:CD008933
119. Galetta S.L., Markowitz C., Lee A.G., *Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: A systematic review*. Archives of Internal Medicine. 162 (19) (pp 2161-2169), 2002
120. Garcia-Martin E., Pueyo V., Fernandez J. i in., *Effect of treatment in loss of retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients*. Original Espanola de Oftalmologia. 85 (6) (pp 209-214), 2010
121. Ghezzi A., Amato M.P., Annovazzi P., i in., *Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: The Italian experience*. Neurological Sciences. 30 (3) (pp 193-199), 2009
122. Goodin D.S., Jones J., Li D., Traboulsee A., i in., *Establishing long-term efficacy in chronic disease: use of recursive partitioning and propensity score adjustment to estimate outcome in SM*. PMID: 22140424 PLoS One. 2011;6(11):e22444
123. Goodin D.S., Traboulsee A., Knappertz V., i in., *Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β -1b trial in multiple sclerosis*. PMID: 22193561 J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Mar;83(3):282-7
124. Guerrero A.L., Martin-Polo J., Laherran E., i in., *Variation of serum uric acid levels in multiple sclerosis during relapses and immunomodulatory treatment*. European Journal of Neurology. 15 (4) (pp 394-397), 2008
125. Hadjigeorgiou G.M., Doxani C., Miligkos M. i in., *A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 38 (6) (pp 433-439), 2013
126. Halpern R., Agarwal S., Borton L., Oneacre K., Lopez-Bresnahan M.V., *Adherence and persistence among multiple sclerosis patients after one immunomodulatory therapy failure: retrospective claims analysis*. PMID: 21870169 Adv Ther. 2011 Sep;28(9):761-75
-

-
127. Hartung H.P., Hohlfeld R., *Interferon-beta in treatment of relapsing multiple sclerosis*. Article in German PMID: 8164769 Nervenarzt. 1994 Feb;65(2):139-45.
128. Hegen H., Schleiser M., Gneiss C., i in., *Persistency of neutralizing antibodies depends on titer and interferon-beta preparation*. PMID: 22013146 Mult Scler. 2012 May;18(5):610-5
129. Hellwig K., Haghikia A., Gold R., *Parenthood and immunomodulation in patients with multiple sclerosis*. PMID: 19936821 J Neurol. 2010 Apr;257(4):580-3
130. Huber S., Spycher M., Lechner-Scott J., i in., *Multiple sclerosis: therapy with recombinant beta-1b interferon: initial results with 30 multiple sclerosis patients in northwest Switzerland*. Schweizerische medizinische Wochenschrift YR: 1996 VL: 126 NO: 35 PG: 1475-81
131. Hutchinson M., Fox R.J., Havrdova E., i in., *Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison*. Curr Med Res Opin. 2014 Apr;30(4):613-27
132. Kargwell H., Yaqub B.A., Al-Deeb S.M., *Response to beta interferon 1b among Saudi patients with multiple sclerosis*. PMID: 23648979 Neurosciences (Riyadh). 2003 Jan;8(1):12-6
133. Kreisler A., de Seze J., Stojkovic T., i in., *Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction*. PMID: 12580868 Acta Neurol Scand. 2003 Feb;107(2):154-7
134. La Mantia L., D'Amico D, Rigamonti A., i in., *Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients*. PMID: 16900761 Mult Scler. 2006 Aug;12(4):476-80
135. Lacy M., Hauser M., Pliskin N., i in., *The effects of long-term interferon-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year longitudinal study*. PMID: 23652214 Mult Scler. 2013 Nov;19(13):1765-72
136. Lampl C., Nagl S., Arnason B., i in., *Efficacy and safety of interferon beta-1b sc in older RRMS patients - A posthoc analysis of the beyond study*. Journal of Neurology YR: 2013 VL: 260 NO: 7 PG: 1838-1845
137. Lily O., McFadden E., Hensor E., i in., *Disease-specific quality of life in multiple sclerosis: The effect of disease modifying treatment*. Multiple Sclerosis. 12 (6) (pp 808-813), 2006
-

-
138. Logan-Clubb L., Stacy M., *An open-labelled assessment of adverse effects associated with interferon 1-beta in the treatment of multiple sclerosis*. PMID: 8770778 J Neurosci Nurs. 1995 Dec;27(6):344-7.
139. Menzin J., Caon C., Nichols C., i in., *Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis*. Journal of Managed Care Pharmacy. 19 (SUPPL.1) (pp S24-S41), 2013
140. Mesaros S., Stojisavljevic N., Dujmovic-Bauroski I., i in., *Long-term adherence to interferon-beta treatment in a cohort of RRMS patients in Belgrade, Serbia*. Clinical Neurology and Neurosurgery. 114 (8) (pp 1145-1148), 2012
141. Mikaeloff Y., Moreau T., Debouverie M., i in., *Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis*. Journal of Pediatrics. 139 (3) (pp 443-446), 2001
142. Milanese C., Beghi E., Giordano L., i in., *A post-marketing study on immunomodulating treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis in Lombardia: Preliminary results*. Neurological Sciences. 26 (SUPPL. 4) (pp S171-S173), 2005
143. Neilley L.K., Goodin D.S., Goodkin D.E., Hauser S.L., *Side effect profile of interferon beta-1b in SM: results of an open label trial*. PMID: 8614531 Neurology. 1996 Feb;46(2):552-4.
144. Nikfar S., Rahimi R., Abdollahi M., *A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type*. Clinical Therapeutics. 32 (11) (pp 1871-1888), 2010
145. Nikfar S., Rahimi R., Abdollahi M., *A systematic review on the efficacy of interferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis; comparison of different formulations*. International Journal of Pharmacology. 6 (5) (pp 638-644), 2010
146. Oliver B.J., Kohli E., Kasper L.H., *Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of the comparative trials*. Journal of the Neurological Sciences. 302 (1-2) (pp 96-105), 2011
147. Paolillo A., Pozzilli C., Giugni E., i in., *A 6-year clinical and MRI follow-up study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon-beta*. European Journal of Neurology. 9 (6) (pp 645-655), 2002
148. Paty D.W., Li D.K., *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-*
-

-
- controlled trial. UBC SM/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. PMID: 8469319 Neurology. 1993 Apr;43(4):662-7.*
149. Penner I.K., Stemper B., Calabrese P., i in., *Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) YR: 2012 VL: 18 NO: 10 PG: 1466-71*
150. Pereira V.C., Malfetano F.R., Meira I.D., i in., *Clinical response to interferon beta and glatiramer acetate in multiple sclerosis patients: a Brazilian cohort. PMID: 23060103 Arq Neuropsiquiatr. 2012 Oct;70(10):774-9*
151. Pöllmann W., Erasmus L.P., Feneberg W., Then Bergh F., Straube A., *Interferon beta but not glatiramer acetate therapy aggravates headaches in SM. PMID: 12196668 Neurology. 2002 Aug 27;59(4):636-9*
152. Portaccio E., Zipoli V., Siracusa G., i in., *Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. PMID: 18057899 Eur Neurol. 2008;59(3-4):131-5*
153. Portaccio E., Zipoli V., Siracusa G., i in., *Switching to second-line therapies in interferon-beta-treated relapsing-remitting multiple sclerosis patients. European Neurology. 61 (3) (pp 177-182), 2009*
154. Putzki N., Katsarava Z., Vago S., i in., *Prevalence and severity of multiple-sclerosis-associated fatigue in treated and untreated patients. European Neurology. 59 (3-4) (pp 136-142), 2008*
155. Putzki N., Limmroth V., Malessa R., i in., *QUASIMS: An observational study in Germany on interferon beta preparations as therapy for relapsing multiple sclerosis. Original Aktuelle Neurologie. 34 (1) (pp 1-7), 2007*
156. Qizilbash N., Mendez I., Sanchez-de La Rosa R., *Benefit-Risk Analysis of Glatiramer Acetate for Relapsing-Remitting and Clinically Isolated Syndrome Multiple Sclerosis. Clinical Therapeutics. 34 (1) (pp 159-176.e5), 2012*
157. Rice G.P., Ebers G.C., Lublin F.D., Knobler R.L., *Ibuprofen treatment versus gradual introduction of interferon beta-1b in patients with SM. PMID: 10371541 Neurology. 1999 Jun 10;52(9):1893-5*
158. Rice G.P., Paszner B., Oger J., i in., *The evolution of neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. PMID: 10214759 Neurology. 1999 Apr 12;52(6):1277-9*
-

-
159. Richert N.D., Ostuni J.L., Bash C.N., i in., *Serial whole-brain magnetization transfer imaging in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis at baseline and during treatment with interferon beta-1b*. PMID: 9802494 AJNR Am J Neuroradiol. 1998 Oct;19(9):1705-13
160. Río J., Tintoré M., Nos C., i in., *Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre*. PMID: 15772741 J Neurol. 2005 Jul;252(7):795-800
161. Roskell N.S., Zimovetz E.A., Rycroft C.E., i in., *Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: A meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod*. Current Medical Research and Opinion. 28 (5) (pp 767-780), 2012
162. Russo P., Paolillo A., Caprino L., i in., *Effectiveness of interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: An Italian cohort study*. Journal of Evaluation in Clinical Practice. 10 (4) (pp 511-518), 2004
163. Sadowska-Bartosz I., Adamczyk-Sowa M., Gajewska A., i in., *Oxidative modification of blood serum proteins in multiple sclerosis after interferon or mitoxantrone treatment*. PMID: 24290230 J Neuroimmunol. 2014 Jan 15;266(1-2):67-74
164. Selby M.J., Ling N., Williams J.M., Dawson A., *Interferon beta-1b in verbal memory functioning of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. PMID: 9656314 Percept Mot Skills. 1998 Jun;86(3 Pt 1):1099-106
165. Sellner J., Greeve I., Findling O., i in., *Effect of interferon-beta and atorvastatin on Th1/Th2 cytokines in multiple sclerosis*. Neurochemistry International. 53 (1-2) (pp 17-21), 2008
166. Shimizu Y., Fujihara K., Kubo S., i in., *Therapeutic efficacy of interferon β -1b in Japanese patients with optic-spinal multiple sclerosis*. PMID: 21403431 Tohoku J Exp Med. 2011;223(3):211-4.
167. Shipova E.G., Spirin N.N., Kasatkin D.S., i in., *State of the cervical section of the spinal cord in patients with remitting multiple sclerosis during immunomodulatory treatment*. PMID: 19089623 Neurosci Behav Physiol. 2009 Jan;39(1):47-51
168. Shuhaibar M., McKenna M.J., Au-Yeong M., Redmond JM., *Favorable effect of immunomodulator therapy on bone mineral density in multiple sclerosis*. PMID: 19002746 Ir J Med Sci. 2009 Mar;178(1):43-5
-

-
169. Sibley W.A., *Clinical efficacy of interferon beta-1b in multiple sclerosis: The US/Canadian multicenter trial evidence*. Clinical Immunotherapeutics YR: 1996 VL: 5 Suppl 1 PG: 41-46 CC: SR-SM
170. Sorensen P.S., Koch-Henriksen N., Ravnborg M. i in., *Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in Denmark: A prospective nationwide survey*. Multiple Sclerosis. 12 (3) (pp 253-264), 2006
171. Sorensen P.S., Ross C., Clemmesen K.M., i in., *Antibodies to IFN-beta: the Danish National IFN-beta Project*. PMID: 14610108 Neurology. 2003 Nov 11;61(9 Suppl 5):S27-8
172. Tomassini V., Paolillo A., Russo P., i in., *Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis*. Journal of Neurology. 253 (3) (pp 287-293), 2006
173. Tremlett H.L., Yoshida E.M., Oger J., *Liver injury associated with the beta-interferons for SM: a comparison between the three products*. PMID: 14981183 Neurology. 2004 Feb 24;62(4):628-31
174. Trojano M., Paolicelli D., Zimatore G.B., i in., *The IFNbeta treatment of multiple sclerosis (SM) in clinical practice: the experience at the SM Center of Bari, Italy*. PMID: 16388354 Neurol Sci. 2005 Dec;26 Suppl 4:S179-82.
175. Trojano M., Pellegrini F., Paolicelli D., i in., *Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis*. Annals of Neurology. 66 (4) (pp 513-520), 2009
176. Trojano M., Pellegrini F., Paolicelli D., i in., *Post-marketing of disease modifying drugs in multiple sclerosis: An exploratory analysis of gender effect in interferon beta treatment*. Journal of the Neurological Sciences. 286 (1-2) (pp 109-113), 2009
177. Trojano M., Russo P., Fuiani A., i in., *The Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN): The risk of worsening according to IFNbeta exposure in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis. 12 (5) (pp 578-585), 2006
178. Twork S., Nippert I., Scherer P., i in., *Immunomodulating drugs in multiple sclerosis: compliance, satisfaction and adverse effects evaluation in a German multiple sclerosis population*. PMID: 17559722 Curr Med Res Opin. 2007 Jun;23(6):1209-15
179. Varoglu A.O., Varoglu E., Bayraktar R., i in., *The effect of interferon beta-1b on bone mineral density in multiple sclerosis patients*. PMID: 20231786 J Back Musculoskelet Rehabil. 2010;23(1):25-9
-

-
180. Verdun E., Isoardo G., Oggero A., i in., *Autoantibodies in multiple sclerosis patients before and during IFN-beta-1b treatment: are they correlated with the occurrence of autoimmune diseases?* PMID: 11911808 J Interferon Cytokine Res. 2002 Feb;22(2):245-55
181. Visser L.H., Van Der Zande A., *Reasons patients give to use or not to use immunomodulating agents for multiple sclerosis.* European Journal of Neurology. 18 (11) (pp 1343-1349), 2011
182. Werneck L.C., Lorenzoni P.J., Radünz V.A., i in., *Influence of treatment in multiple sclerosis disability: an open, retrospective, non-randomized long-term analysis.* PMID: 20730302 Arq Neuropsiquiatr. 2010 Aug;68(4):511-21
183. Wroe S.J., *Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis.* PMID: 15938592 J Int Med Res. 2005 May-Jun;33(3):309-18
184. Zintzaras E., Doxani C., Mprotsis T., i in., *Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis,* Clinical Therapeutics. 34 (4) (pp 857-869.e9), 2012
-